

Université de Sherbrooke

La vulnérabilité sociale dans la recherche clinique en Amérique
latine : une étude du potentiel de protection conféré par les
systèmes de régulation sociale de la région

Par

Cláudio Fortes Garcia Lorenzo

Thèse présentée à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae doctor (Ph.D.) en Sciences cliniques
(Éthique de la recherche)

Mai, 2006



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-30953-7

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-30953-7

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

Université de Sherbrooke
Faculté de Médecine
Programme en Sciences Cliniques

La thèse : *La vulnérabilité sociale dans la recherche clinique en Amérique latine : une étude du potentiel de protection conféré par les systèmes de régulation sociale de la région* de Cláudio Fortes Garcia Lorenzo a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Gina Bravo – Présidente du Jury – Directrice du programme en Sciences cliniques. Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

Johane Patenaude – Directrice des travaux de recherche de l'étudiant. Programme en Sciences cliniques. Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

André Duhamel – Membre extérieur au programme – Faculté de théologie, d'éthique et de philosophie, Université de Sherbrooke – Campus Longueuil

Bernard Keating – Membre extérieur à l'Université – Faculté de théologie et philosophie, Université de Laval.

Remerciements

Dans la religion connue comme *Candomblé*, apportée au Brésil par le peuple africain, les *Orixás* sont des entités mythiques responsables pour quelques aspects de la nature et pour quelques dimensions de la condition humaine, un peu à la mode des dieux grecs. Chaque personne sur la terre a son *Orixá-Père*, lequel le protège et lui transfère leurs caractéristiques de sa personnalité. Dans ma province, Bahia, c'est courant que même des gens qui n'ont aucune croyance, comme moi-même, sachent qui est son *Orixá-Père*. Le mien, *Oxossi*, est un chasseur. Il porte toujours un arc et des flèches et on dit que ses enfants sont des gens chanceux. Lorsque quelque chose de très bon leur arrive, on dit que *Oxossi* a lancé une flèche précise pour chercher cette chose et la donner à son enfant. Avoir connu Dr Johane Patenaude dans cette table ronde un après-midi de 2000 à Bahia et passer, l'année suivante, à être soumis à sa direction dans mes travaux de recherche dans l'Université de Sherbrooke, a été sans doute, un coup de flèche d'*Oxossi*. Sa direction a été un mélange parfait d'attention, de rigueur intellectuelle et de respect pour la liberté d'investigation de l'étudiant. Je lui serai reconnaissant pour toute la vie et j'espère fortement pouvoir maintenir les liens professionnels et d'amitié que nous avons développés au Québec.

Le professeur Georges Legault a été quelqu'un de très important dans cette trajectoire d'obtention de mon grade de Ph. D. Les enseignements solides et les précieux conseils dispensés dans ses cours sont présents tout au long de ce travail. De même, les discussions informelles sur la politique, la philosophie et l'éthique appliquée, souvent dans son auto pendant l'aller-retour du Campus des Sciences de la santé au Campus Longueuil, ont été une inestimable et inoubliable source de stimulation et d'inspiration.

Dr Caroline Francoeur représente une précieuse amitié faite au Québec. Avec son intelligence, son esprit scientifique et son sens critique aiguisé, elle a apporté d'innombrables contributions aux phases finales de la rédaction de ce travail. De plus,

elle a fait beaucoup d'efforts pour m'aider à améliorer la qualité de mon français, et dont je suis désolé pour ne pas avoir pu répondre à ses attentes.

Dr Raymond Calvert est devenu petit à petit mon grand-frère au Québec. Le soutien qu'il nous a donné, à moi, à ma conjointe et à mon petit québécois né à Sherbrooke, a été responsable en grande partie de la tranquillité que j'ai eu pour le développement de mes travaux de recherche. Par ses yeux nous avons commencé à connaître la culture et la nature de ce beau pays qui est aujourd'hui un peu le nôtre aussi.

À tout le personnel de la Faculté de médecine et de la Faculté de théologie, d'éthique et de philosophie et particulièrement aux professeurs du programme de Sciences cliniques, mes sincères remerciements. Ce fut une joie et un honneur d'avoir participé à ce programme vraiment interdisciplinaire. J'aimerais remercier spécialement encore les collègues et professeurs Monelle Parent, Juliana Barcellos, Théophile Nyosienga et Alain Vanasse pour leur soutien, et les conseils durant plusieurs phases de ce travail, à Mme Marthe Brideau responsable de la Bibliothèque des sciences de la santé et aux secrétaires Mmes Charline Béland, Denise Mathieu, Danielle Roy et Martine Ongenae pour la sollicitude et la compétence avec lesquelles elles ont traité mes fréquentes demandes.

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans l'appui de l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC,) et celui du Conseil de Recherche et Développement Technologique du Brésil (CNPq) qui a soutenu mes études à l'Université de Sherbrooke et nous a offert, à moi et ma famille au Québec, une bourse d'études capable de nous faire vivre dans la dignité. L'université publique est une des nos plus grandes richesses. Je suis tellement fier de mon pays et je lui suis reconnaissant d'avoir pu faire toutes mes études, du diplôme de médecine, en passant par la résidence médicale et la maîtrise, jusqu'au Ph.D. au Canada, sans avoir dépensé un seul sou, et j'espère de tout mon cœur remettre à mon pays les efforts qu'il a fait pour ma formation professionnelle.

Dedicace

Para Carlos Garcia e Consuelo Fortes pelo afago, pelo ouvido,
pelo colo, pela palavra, pela preocupação de cada dia, pela
fronha, pela sopa, pelo quarto, pelo dinheiro da merenda, pela
taberna aberta na varanda, pelo éter de meu espírito e pela
substância de meu corpo;

Para Rita Passos pelos risos, pelos sonhos, pela
companhia, pela arte, pelos dias que doou aos
meus planos, pelos dias que quero doar aos dela,
pela coragem, pelo homem que me tornou, por tão
grande amor, por todas aquelas noites;

Para Tiago Lorenzo, Filipe Lorenzo e Pedro Lorenzo, pelas noites de
terça, pelas manhãs de sábado e pelas tardes de domingo, pelas
febres, pelas alegrias, pelas batalhas travadas no chão da sala, pelo
futebol, pelo dominó, pelo puro prazer de ver vocês passarem, por
me fazerem melhor, por serem o que de mais belo e importante
existe.

Para Eduardo Ledo Pereira, pela lealdade, pela generosidade, pela presença, pelas
guerras das palavras e das pedras contra soldados armados nas ruas da ditadura, pelas
festas da juventude, pelas prosas da maturidade, pela embriaguez nas ruas de Madri, por
Eça de Queirós, Mario Quintana, Guimarães Rosa e seu Remígio, para que meus filhos
tenham idéia do que significa uma grande amizade.

Table des matières

1.	Liste des abréviations	vii
2.	Sommaire.....	viii
3.	Chapitre d'Introduction	1
	3.1 De la naissance de la recherche clinique au besoin de régulation sociale	1
	3.2 Vulnérabilité sociale et systèmes de régulation de la recherche clinique dans les pays en développement	11
	3.3 Le contexte de la recherche clinique en Amérique latine.....	25
	3.4 Question de recherche	29
	3.5 Objectifs	30
	3.6 Le Cadre Théorique.....	31
4.	Résultats	47
	4.1 Article 1 : Social vulnerability and clinical research in Latin America: A Habermassian analysis of the region's normative documents.....	47
	4.1.1 Introduction.....	48
	4.1.2 Sommaire du Cadre Théorique	52
	4.1.3 Méthodologie	57
	4.1.4 Résultats	63
	4.1.5 Discussion et conclusion	74
	4.1.6 Références	79
	4.2 Article 2 : Minimizing risk in clinical research in Latin America:	87
	4.2.1 Introduction.....	88
	4.2.2 Méthodologie	93
	4.2.3 Résultats	95
	4.2.4 Discussion et conclusion	99
	4.2.5 Références	105
5.	Chapitre de discussion générale et conclusions	110
	5.1 Discussion de l'analyse documentaire.....	111
	5.2 Discussion de l'étude prescriptive.....	113
	5.3 Limites, forces et retombées.....	123
	5.4 Conclusion générale	128
6.	Bibliographie des chapitres d'Introduction et discussion.....	131

Liste d'Abréviations

AMA - American Medical Association

CEADARC - Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries.

CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences.

ECLAC – Economic Commission for Latin American and Caribbean.

FDA – Food and Drug Administration / USA

IADB - Inter-American Development Bank

NCPHSBBR - National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. USA

NBAC - National Bioethics Advisory Commission. USA.

NBC - Nuffield Council on Bioethics.

OHSR - Office of Human Subjects -USA

PAHO – Pan-American Health Organization

PIEBP/PAHO - Programa Internacional de Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial.

RICYT - Network on Science and Technology Indicators / Ibero-american and Interamerican.

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV

UNESCO – United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

UNDP - United Nations Development Programme

WHO - World Health Organization

WI - Worldwatch Institute/USA

WBI – World Bank Institute.

WMA - World Medical Association.

Sommaire

Le présent travail discute les dilemmes éthiques provoqués par l'engagement croissant des populations socialement vulnérables des pays en voie de développement en recherche clinique internationale. Son objectif principal consiste à investiguer l'adéquation des systèmes de régulation sociale de la recherche en Amérique latine, tels qu'ils sont définis par les normes nationales, aux contextes politiques, socioéconomiques et culturels de la région. La méthodologie est soutenue par une analyse documentaire qualitative réalisée à partir des documents normatifs d'éthique de la recherche de sept des huit pays de la région qui disposent de ces instruments. Les résultats sont présentés sous la forme de deux articles.

Le premier article, intitulé *Social vulnerability and biomedical research in Latin America : A Habermasian analysis of the region's normative documents* traite de la vulnérabilité sociale à partir de l'identification de sept situations contextuelles qui la génèrent ou la potentialisent. Dans cet article, les critères de validité des normes tels que définis par la théorie normative de Jürgen Habermas sont appliqués directement dans l'évaluation du potentiel d'efficacité des normes nationales de l'Amérique latine. Une étude prescriptive visant à contribuer à l'augmentation du potentiel de protection est aussi présentée. Le deuxième article, *Minimizing risk in clinical research in Latin America* aborde la question du risque en recherche clinique, en prenant en compte les approches de la vulnérabilité sociale d'autres domaines des sciences humaines, lesquelles s'intéressent à l'identification des interactions possibles entre l'événement potentiellement responsable de dommages avec les formes de vie quotidiennes présentes dans les communautés exposées. Il rapporte l'investigation de la présence de normes dirigées vers la minimisation de risques extraits des principaux documents normatifs internationaux dans les documents nationaux étudiés et il évalue également dans quelle mesure ces normes ont souffert des modifications ou des nouvelles formulations, en cherchant à les adapter aux

formes de vie quotidiennes de la majorité des populations des grandes villes d'Amérique latine.

Les résultats du premier article ont démontré l'existence d'un bas potentiel de protection dans cinq des sept documents évalués et un potentiel moyen dans les deux autres. Mais dans l'ensemble de ces instruments normatifs, nous avons trouvé des normes potentiellement efficaces pour les sept situations soulevées. Les résultats du deuxième article ont établi que la majorité des documents ne font que répéter, et encore, de façon incomplète, les normes sur la minimisation des risques qui sont présents dans les principaux documents internationaux.

Cependant, les normes trouvées, qui sont passées par des adaptations cohérentes avec les contextes locaux, associées aux propositions normatives originales présentées dans l'étude prescriptive du premier article, semblent fort utiles à la révision et à la formulation de documents normatifs de la région. Les propositions normatives présentes dans notre étude prescriptive couvrent les sept situations génératrices de vulnérabilité sociale soulevées et les trois axes classiques de la protection de sujets de recherche : l'obtention du consentement, la minimisation des risques et la maximisation des bénéfices. Nos résultats dévoilent la nécessité d'un plus grand échange des expériences normatives dans la région.

Nous soutenons l'établissement d'accords entre les pays de la région, en proposant la création conjointe d'un document normatif et le développement de comités de haute compétence, accrédités par des organismes internationaux non gouvernementaux, pour agir, sans être nécessairement attachés aux frontières politiques provinciales ou nationales, lesquels seront responsables de l'évaluation des projets dans cinq domaines de recherche considérés préalablement comme porteurs de plus grands risques pour les êtres humains et l'environnement.

*« L'utopie est à l'horizon. Quand j'avance de deux pas,
elle s'éloigne de deux pas. Je fais dix pas, elle se
retrouve dix pas plus loin. J'ai beau marcher, je ne la
rencontre jamais. À quoi sert l'utopie? Elle sert à ça, à
avancer. »*

Eduardo Galeano, écrivain uruguayen.

Chapitre d'Introduction

De la naissance de la recherche clinique au besoin de régulation sociale

La recherche clinique telle qu'elle est connue aujourd'hui a ses racines à la fin du XVIII^e siècle et se développe pleinement au cours du XIX^e siècle. Selon FOUCAULT (1972), à cette époque, la clinique subit une transformation fondamentale pour la définition de ses lignes de conduite futures : l'appropriation du savoir probabiliste. Elle constate que les incertitudes caractéristiques d'un art appris et accompli dans une relation unitaire avec chacun des malades pouvaient être amoindries si on les envisageait dans une dimension plurielle. Ainsi, chaque fait constaté à l'examen et le suivi médical d'un malade pouvaient être confrontés à un ensemble de faits relevés sur d'autres malades, dans une série d'événements aléatoires, semblables ou inégaux, susceptibles d'être mesurés par des calculs rigoureux. L'individu malade a changé de statut : il n'était plus, aux yeux du clinicien, seulement un être souffrant, mais aussi un fait pathologique reproductible. Par conséquent, son corps devenait non seulement l'expression d'un trouble physiologique, mais aussi l'objet de la construction du savoir médical. Ce changement dans la relation du médecin avec la personne malade a conduit la clinique vers la recherche et l'expérimentation et l'a rapprochée épistémologiquement des sciences physiques et exactes.

Jonas (1994) attire l'attention sur le fait que dans les sciences physiques, l'expérimentation scientifique se basait habituellement sur des modèles préconçus ou des

situations simulées d'un phénomène que l'on cherchait à comprendre, et à travers lesquels l'expérimentateur extrapolait les résultats vers la nature en général. Comme ce type d'expérimentation était employé avec des objets inanimés, il ne soulevait presque jamais de questions éthiques. Cependant, quand l'expérimentation a envahi le champ des sciences cliniques, elle n'a pu disposer d'aucun modèle; elle a donc été contrainte de travailler avec l'original et toute sa complexité existentielle. BERNARD (1865), dans un livre qui est considéré comme la première œuvre classique sur l'expérimentation clinique, était déjà inquiet des limites éthiques de l'expérimentation avec les êtres humains :

« On a le devoir et par conséquent le droit de pratiquer sur l'homme une expérience toutes les fois qu'elle peut lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel. Le principe de la moralité médicale et chirurgicale consiste donc à ne jamais pratiquer sur un homme une expérience qui ne pourrait que lui être nuisible à un degré quelconque, bien que le résultat pût intéresser beaucoup la science, c'est-à-dire la santé des autres. » (p. 9)

Malgré toutes les transformations qu'a subi la science entre le XIX^e et le XX^e siècles, la régulation éthique de la recherche clinique allait demeurer pendant presque un siècle entier telle que l'avait conçue Bernard, exclusivement une responsabilité de la conscience morale de chaque chercheur. Jusqu'en 1947, les horreurs pratiquées dans les expérimentations médicales, dans les camps de concentration nazis, en utilisant toute la rigueur méthodologique de l'époque et avec la participation d'éminents professionnels, choquent la communauté scientifique et la société en général. La publication, la même année, du premier document normatif international d'éthique de la recherche, le *Code de*

Nuremberg, marque alors le premier pas pour le passage du contrôle éthique de la recherche de la conscience morale du chercheur à la régulation sociale.

Les décennies qui suivent la Seconde Guerre Mondiale ont marqué les sociétés modernes de profondes transformations, aussi bien dans les relations des citoyens avec les pouvoirs établis que dans la façon de financer et de réaliser les recherches cliniques. Ces transformations allaient exacerber les conflits impliqués dans les enjeux de la régulation sociale de la recherche.

Dans les pays développés, l'évolution du niveau général d'instruction publique et les profondes blessures psychologiques et sociales que les deux grandes guerres avaient laissées contribuent à la croissance du sens critique de la population (GARRAFA, 1994). Les sociétés pluralistes modernes se méfient des pouvoirs établis. Les gouvernements, la religion, la moralité commune ne sont plus vus comme indubitablement bien intentionnés. Les manifestations publiques contre ces pouvoirs se multiplient en Amérique du Nord et en Europe, sous la forme de mouvements sociaux : le mouvement hippie et le mouvement des Afro-Américains; la Révolution tranquille au Québec; le mouvement de Mai 68 à Paris; l'avancée du mouvement féministe dans presque tout l'occident.

La nature du financement de la science et les rapports sociaux changent aussi profondément. La transformation que RAVETZ (1971) a décrit par rapport à la recherche scientifique entre le XIX^e et le XX^e siècles, laquelle a cessé d'être une activité

universitaire pour devenir une activité industrielle, devient encore plus solide à partir de la deuxième moitié du XX^e siècle. Ce couplage de la science avec l'industrie englobe de plus en plus la recherche clinique et est responsable autant des bénéfices sociaux inestimables que des dérives éthiques épouvantables. Du côté des bénéfices, pour ne donner que quelques exemples, la production à l'échelle industrielle d'antibiotiques et des vaccins sont parmi les motifs du changement dans la courbe de mortalité chez l'humain dans la deuxième moitié du XX^e siècle. Le développement de médicaments pour le contrôle de maladies universellement prévalentes, comme l'hypertension, le diabète et l'asthme, bien que des technologies de bio-génie, tels que le respirateur artificiel et l'hémodialyse, ont soulagé beaucoup de souffrances humaines.

Par ailleurs, la rationalité économique-instrumentale, en guidant la recherche clinique couplée à l'industrie, ne tarde pas à exposer des contradictions. La compétition pour le développement des nouvelles technologies et le besoin de garantir les profits des investissements créent plusieurs dérives éthiques, qui se sont multipliées dans les années 60 et 70.

Aussi bien aux États-Unis qu'en Europe, des cas d'utilisation de groupes sociaux défavorisés pour des recherches comprenant des niveaux de risques inacceptables ou n'ayant pas obtenu la permission des sujets, transgressant par conséquent les impératifs éthiques internationaux déjà bien établis depuis le *Code de Nuremberg* (MOULIN, 1990), ont été dénoncés. BEECHER (1966), l'auteur du plus célèbre article dénonçant les recherches dépourvues d'éthique aux États-Unis des années 60, considérait que les

pressions exercées sur les médecins par les institutions commanditaires et l'environnement marqué par la concurrence, la quête de prestige et de financement à partir des résultats des publications, affaiblissaient la rigueur des jugements sur les implications éthiques des études et poussaient les chercheurs à une plus grande témérité.

Les groupes sociaux les plus souvent utilisés dans les recherches dénoncées par Beecher comprenaient entre autres des personnes âgées vivant dans des institutions, des enfants atteints de troubles mentaux, des communautés victimes de pauvreté et des communautés formées par des minorités ethniques. L'ensemble de ces groupes sociaux sont dorénavant désignés comme *des sujets, des groupes ou des populations vulnérables*.

Le conflit éthique central se formule alors comme suit : En considérant que le développement des sciences cliniques et biomédicales fait partie du patrimoine de l'humanité qu'il faut garantir, et que le prix de ce développement ne peut plus être assumé seulement par l'État, comment harmoniser le retour des investissements privés des industries et l'effort des groupes de recherche engagés dans les enjeux de la compétition du marché tout en assurant la protection des priorités de santé et de l'intégrité personnelle, sociale et culturelle des individus et des communautés participant aux recherches?

Pour tenter de répondre à cette question, les documents normatifs d'éthique de la recherche se sont multipliés durant les décennies 60 et 70. *La Déclaration d'Helsinki* en 1964, *Le Rapport Belmont* en 1979 et les premières directives du CIOMS en 1982 sont

publiés. Cependant, la transformation la plus originale et la plus importante pour la régulation sociale de la recherche serait l'apparition des comités d'éthique de la recherche, à la fin des années 50, et leur rapide multiplication dans les années 60 aux États-Unis et dix ans plus tard au Canada et dans quelques pays d'Europe (GAGNON, 1996). La création de ces espaces d'évaluation et d'approbation des protocoles de recherche impliquait donc la reconnaissance que l'éthique professionnelle traditionnelle n'était pas apte à résoudre les nouveaux conflits générés par l'avancement de la science clinique (ROTHMAN, 1990). Il s'est alors créé un système de régulation sociale de la recherche formé par deux plans d'action sociale : a) la formulation de normes éthiques aux niveaux national et international; b) la composition et le fonctionnement d'espaces publics responsables d'évaluer la conformité des projets de recherche aux normes éthiques préétablies et de prendre une décision finale quant à leur approbation. Tout cela s'est produit en même temps qu'a surgi le mouvement des éthiques appliquées.

Le mouvement des éthiques appliquées, y compris la bioéthique, surgit par conséquent comme une demande d'une société plus critique face à une science qui risque de s'écarter de plus en plus des impératifs éthiques dans les activités de recherche (JONSEN, 1993) et comme un mode alternatif au droit dans la tâche de régulation sociale (LEGAULT, 2001). En tant que nouvelle façon de concevoir l'éthique, nous pouvons parler, en éthique appliquée au singulier, d'une conception d'éthique moderne distincte de l'éthique fondamentale et de la déontologie. Pour HARE (1986), l'éthique appliquée peut, quand même, devenir une source de renouvellement de l'éthique fondamentale, à partir des nouvelles démarches qu'elle rapporte du débat éthique des

situations pratiques. En la distinguant de la déontologie, LEGAULT (1994) affirme que la fondation d'une autorité qui prétend posséder la *vérité éthique* pour l'imposer aux autres, comme il arrive dans la déontologique conventionnelle, est tout à fait incompatible avec la construction dialogique de la décision qui caractérise l'éthique appliquée.

Ainsi, le processus de formulation de normes et de prise de décisions en l'éthique appliquée est soutenu par le dialogue interdisciplinaire et démocratique, condition fondamentale pour transcender les différences d'interprétations personnelles sur plusieurs des aspects impliqués dans les conflits sociaux à régler. Dans le *Dictionnaire d'Éthique e Philosophie Morale*, PARIZEAU (2001) définit l'éthique appliquée de la façon suivante :

« [...] L'importance est donnée ici au contexte, à l'analyse des conséquences, à la prise de décision. Cette visée, prescriptive, plutôt que réflexive, s'exerce surtout dans les secteurs des pratiques sociales et professionnelles. [...] » (p. 585)

FERRY (1991) affirme que le caractère argumentatif est la caractéristique centrale qui définit une éthique moderne et la distingue clairement des éthiques traditionnelles. Selon lui, la formulation de normes et la délibération à travers la pratique de l'argumentation libre signifie chercher en soi, dans l'essence même de l'humain, et non plus dans le divin ou dans le cosmique un point de vue qui soit valide pour tous. Cet auteur soutient encore que l'argumentation rationnelle est aussi utile pour refuser les intentions néo-conservatrices, qui, au nom d'un naturalisme qui rejette toute manipulation génétique, considèrent l'évolution des sciences et des techniques comme indistinctement maléfiques,

et il cite en exemple les risques d'interdire les recherches qui permettraient de trouver des solutions pour éliminer des maladies génétiques. Pour lui, les éthiques modernes, basées sur l'argumentation, inaugurent une nouvelle façon de chercher l'émancipation sociale :

« Ce qui, en effet, est nouveau dans notre situation, ce n'est pas le fait que les sciences posent des questions d'éthique. Depuis trois siècles au moins, elles n'ont cessé de le faire. Ce qui est inédit, c'est que le progrès technoscientifique s'accompagne d'un mouvement parallèle, non pas de régression éthique, comme le pensent les conservateurs, mais d'émancipation progressive, sans cesse plus radicale, des individus à l'égard des repères traditionnels qui régissaient jadis la vie en commun. » (p. 10)

Du point de vue de la pratique sociale proprement dite, les systèmes de régulation de l'éthique appliquée s'imposent surtout comme un mode alternatif au droit dans la tâche du contrôle des décisions sociales qui entraînent des conséquences pour les êtres humains et l'environnement (LEGAUT, 2001). Cette place alternative semble avoir été créée parce que la société a compris que la bureaucratisation de l'État moderne, avec son hypertrophie du système juridique, n'était pas capable de suivre les nouveaux conflits que créent les avancées scientifiques. FERRY (1991) soulève encore que le parlement n'est plus en mesure de soutenir dans son sein des discussions nécessaires à l'élaboration de normes d'ordre essentiellement éthique et il juge les comités d'éthique capables d'assumer, à partir de la réflexion et de l'argumentation sur les conflits sociaux, le rôle d'intermédiaire entre l'État et les individus, ce qui, selon l'auteur, impliquera une *délibération argumentée* :

« Entre l'État et les individus, entre une sphère publique hyperprofessionnalisée, donc nécessairement préoccupée de la politique politicienne, et une sphère privée marquée par le désinvestissement des questions collectives, des comités de réflexion et d'argumentation pourraient utilement jouer un rôle dans la formation d'une opinion éclairée. (p. 9) »

Il faut remarquer, cependant, que ce caractère défini comme *mode alternatif au droit* ne veut pas dire une opposition au droit. Au contraire, le dialogue établi entre l'éthique appliquée et le droit devient source d'inspiration et de renouvellement dans les deux sens. Les comités d'éthique font souvent référence aux lois pour intervenir dans quelques prises de décisions, aussi bien que le droit fait usage de plus en plus d'informations produites par les expériences des comités et des commissions d'éthique.

Le développement des systèmes de régulation sociale de la recherche dans les pays développés a réussi, malgré les déficiences qui persistent, à amoindrir de façon assez significative les cas d'exploitation des populations vulnérables dans leurs territoires. Cependant, la tendance croissante d'internationalisation de la recherche clinique par la vague de la globalisation des marchés dans les deux dernières décennies du XX^e siècle a déplacé le débat sur la protection des populations vulnérables vers les recherches internationales réalisées dans les pays en développement avec le financement des industries des pays développés. De façon similaire à ce qui est arrivé dans les années 60 et 70 dans les pays développés, des recherches éthiquement inacceptables impliquant des sujets et des communautés de pays en développement, surtout en Afrique, mais aussi en Asie et en Amérique latine ont donné lieu à plusieurs dénonciations (ANGELL, 1997;

LURIE et WOLFE, 1997; ZAREMBO, 1999; DE YONG et NELSON, 2000; LURIE et al., 2001; MUDUR, 2001a; MUDUR, 2001b ; WISE, 2001; TAN-TORRES, 2002).

Il est important de reconnaître, tout d'abord, que l'internationalisation de la recherche clinique peut apporter de grands bénéfices aux pays en développement. Cette internationalisation contribue aussi bien à la résolution des problèmes de santé prioritaires des populations engagées qu'au développement de la capacité de recherche des pays hôtes par la fourniture d'équipements aux institutions et le transfert du savoir-faire en recherche aux professionnels de la santé (NBC, 2002; TOLLMAN, 2002). En revanche, l'internationalisation aura un caractère d'exploitation si l'engagement des pays en développement et de leurs populations ne vise qu'à éviter la surveillance éthique plus rigide existant dans les pays développés ou à recruter des sujets de recherche avec un moins haut niveau d'instruction afin de les soumettre à des risques non acceptables dans le pays d'origine, ou encore si les bénéfices générés à la fin de l'étude ne sont plus disponibles pour les sujets et les communautés qui auront participé à la recherche (NBAC, 2002). Ainsi, le degré d'exclusion sociale présent dans les pays en développement et la façon dont cette exclusion peut interagir avec la recherche clinique internationale rend la *vulnérabilité sociale* la préoccupation centrale pour la planification des systèmes de régulation sociale de la recherche dans des pays en développement.

Vulnérabilité sociale et systèmes de régulation sociale de la recherche clinique dans les pays en développement.

L'origine étymologique du terme *vulnérabilité* vient du verbe latin *vulnerare* qui signifie *blessar* (PERSAL et TRUMBLE, 1995; ROBERT, 2004). Il évoque d'abord un sens de *susceptibilité à être blessé*, lequel, à son tour, est intimement lié à un autre sens, celui du *risque*. Dans la tradition de la philosophie politique, depuis l'antiquité, la *susceptibilité à être blessé* inhérente à la vie sociale a toujours été vue comme le résultat de la facilité qu'a le plus fort à causer du tort au plus faible. Dans une certaine mesure, ce sens est déjà présent dans *La République* de Platon, lorsqu'il cherche à faire de la *polis parfaite* une place pour la mise en œuvre d'une idée de justice distincte et éloignée de celle de la suprématie des intérêts des plus forts sur les intérêts des plus faibles (LEROUX, 2002). Ce sens de *susceptibilité* est aussi présent dans la tentative de Saint Augustin, au Moyen Âge, d'appliquer l'enseignement des *Écritures* comme une façon de se protéger contre toutes formes de violence engendrée par les vices moraux dans la *Cité des Hommes* (ESLIN, 1994). À l'aube de la formation de l'État Moderne, la compréhension de la susceptibilité au dommage provoqué par la vie en société était aussi présente. Citons, par exemple, la proposition de HOBBS (1649) d'un pouvoir central représenté par l'État et par les lois, comme la meilleure façon de conférer protection contre les pulsions de violence que les désirs humains peuvent provoquer, et la vision du *gouvernement civil* de Locke, lequel cherche la garantie des libertés naturelles des citoyens contre les agressions possibles inhérentes à la vie en société (GIBSON, 1967). Selon KOTTOW (2003), même si on considère la profonde réforme libérale de l'État depuis MILL (1859), jusqu'à la

conception libérale radicale de l'État chez NOZICK (1974), la protection à la susceptibilité inhérente à la vie sociale a survécu parmi les fonctions minimales attribuées à l'État. Pour DI CONSTANZO (2002), la notion même d'État providence, qui est née au XX^e siècle, représente la reconnaissance politique d'une *susceptibilité* qui englobe non seulement les agressions d'un individu contre un autre, mais aussi d'autres situations de fragilité reliées à la condition humaine telles que la maladie, le chômage, les handicaps et la vieillesse.

Le sens de *risque*, de son côté, est bien plus récent que celui de la *susceptibilité*. En effet, selon ALLEMAND (2002), il provient du monde financier des grandes navigations du XVI^e siècle, et comprend l'ensemble des possibilités qu'avait un événement indésirable de provoquer des préjudices à un investissement déterminé. En vertu du développement technologique, la notion a envahi tous les domaines de la vie sociale moderne, surtout dans ceux qui impliquent la sécurité de l'intégrité humaine et de l'environnement. Son concept possède deux composantes : la probabilité de l'occurrence d'un événement indésirable et la gravité des conséquences d'un tel événement. Aujourd'hui, la distribution du risque dans la société est comprise comme étant le résultat des transformations historiques, structurales et organisationnelles qui déterminent aussi la distribution socioéconomique et spatiale des divers sujets et communautés ou des divers groupes et couches sociaux (GIDDENS, 1994).

En effet, qu'il s'agisse de phénomènes purement naturels, strictement sociaux ou de l'interaction étroite entre les deux, l'étude de la vulnérabilité sociale se fait à partir de

l'identification des situations contextuelles liées aux formes de vie quotidienne, qui déterminent des niveaux de risque différents selon les strates sociales. La dimension éthique de ce qui est représenté par les données statistiques et sociodémographiques dans la caractérisation de ces situations contextuelles a aussi déjà été mentionné par des chercheurs en épidémiologie et santé publique (TAUIL et LIMA, 1996; BERLINGUER, 1999).

La recherche clinique diffère cependant des autres phénomènes cités ci-dessus en tant qu'évènement potentiellement responsable de dommage, car, pour interagir avec la trajectoire de vie d'un sujet ou d'une communauté, elle doit lui être proposée. En clair, le sujet ou la communauté doit d'abord avoir accepté d'être exposé aux risques impliqués. Ceci pourrait expliquer pourquoi le sens de *vulnérabilité* était davantage considéré, en éthique de la recherche, comme étant lié aux *limites de l'autonomie* plutôt qu'au degré de *susceptibilité* ou *risque* face aux dommages possibles. Dans les deux premiers documents normatifs internationaux, le Code de Nuremberg (1947), et la Déclaration d'Helsinki (WMA, 1964), le sens implicite de vulnérabilité était rapporté seulement aux limites physiques, mentales et légales de l'autodétermination.

Le Rapport Belmont (NCPHSBBR, 1979), formulé par la commission de protection des êtres humains soumis à la recherche du gouvernement des États-Unis, fut le premier document normatif d'éthique de la recherche à utiliser littéralement l'expression *sujets vulnérables* et *groupes vulnérables*. Il a été publié après la série de dénonciations sur des recherches cliniques dépourvues d'éthique sur le territoire états-unien (BEECHER, 1966;

JONES, 1981). Le document fait une distinction fondamentale entre les *limites des capacités physiques et mentales* et les *limites du volontariat* par rapport au *pouvoir de l'autodétermination*. Il ne confond jamais les deux groupes, et toutes les actions de protection sont discutées séparément.

Les sujets montrant un pouvoir d'autodétermination amoindri en raison de limites physiques et mentales (soit à cause de maladie, de l'immaturation ou de la vieillesse) ont été désignés comme *incompétents pour la compréhension* :

« Each class of subjects that one might consider as incompetent (e.g., infants and young children, mentally disable patients, the terminally ill and the comatose) should be considered on its own terms. Even for these persons, however, respect requires giving them the opportunity to choose to the extent they are able, whether or not to participate in research » (NCPHSBBR, 1979, p 7)

Les sujets qui peuvent subir des influences sur leur volontariat à cause de raisons sociales, économiques ou culturelles sont ceux proprement appelés *vulnérables* :

“One special instance of injustice results from the involvement of vulnerable subjects. Certain groups such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings where research is conducted. Given their dependent status and their frequently compromised capacity for free consent, they should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easily manipulated as a result of their illness or socio-economic condition.” (p. 9)

Malgré la diffusion du Rapport Belmont à travers le monde et l'importance de la distinction faite entre les deux formes de limites de l'autodétermination, cette distinction n'est pas demeurée aussi claire au fil des ans dans la littérature spécialisée ni dans les nouvelles versions des documents normatifs internationaux. Petit à petit, la majorité des articles qui utilisent le terme *vulnérabilité* le font en se référant aux cas de recherches engageant des enfants, des personnes âgées et des patients atteints de troubles mentaux.

Selon SCHÜKLENK (2000), les conceptions théoriques qui ont guidé les premières discussions sur la normativité en éthique de la recherche se montraient très influencées par la philosophie politique libérale où le principe d'autonomie est conçu seulement en tant qu'attribut direct de la raison sans considérer les influences des enjeux socioéconomiques et culturels sur le pouvoir d'autodétermination des individus. En effet, la Déclaration d'Helsinki est passée par quatre révisions, (WMA, 1975, 1983, 1989, et 1996) en reconnaissant seulement les limites physiques, mentales ou légales de l'autodétermination. L'unique exception par rapport aux limites du volontariat se rapportait aux détenus et aux patients ayant une relation de dépendance avec leur médecin.

L'augmentation vertigineuse du nombre d'essais cliniques multicentriques soutenus par les industries pharmaceutiques internationales, surtout à partir des années 90, ont contribué à la compréhension des influences des facteurs socioéconomiques et culturels dans l'occurrence des cas d'exposition des sujets et des communautés à des risques de recherche éthiquement inacceptables (ANGELL, 1997; BENATAR, 1998; CEARDC,

2002; DICKENS et COOK, 2002; KARIM et al., 1998; MORENO et al., 1998; SITHI-AMORN et SOMRONTONG, 2000; ZION et al., 2000). Aujourd'hui on peut dire que le concept de vulnérabilité sociale en recherche a déjà récupéré beaucoup du sens présent dans le Rapport Belmont et qu'il a été rapproché de celui des autres disciplines des sciences humaines, pour lesquelles il y a un lien étroit entre la *vulnérabilité* et l'*exclusion* sociale (LARKIN, 1999; SCHÜKLENK et ASHCROFT, 2000; KOTTOW, 2003; MACKLIN, 2004). Pour MACKLIN (2003), la protection contre l'exploitation impose la nécessité d'identifier et de caractériser la gravité des situations génératrices de vulnérabilité sociale dans les pays en voie de développement.

Du côté des documents normatifs internationaux, cette nouvelle tendance a gagné en force grâce à une plus grande diffusion de la deuxième version des *Directives du CIOMS* de 1993. D'autres documents normatifs internationaux la suivent, comme le *Guidelines for good clinical practice* (WHO, 1995) et les *Directives Éthiques du Programme UNISIDA*, (UNAIDS, 2000). Finalement, sous le feu du débat des conflits éthiques générés par l'internationalisation de la recherche clinique, la dernière révision de la *Déclaration d'Helsinki* (WMA, 2000) comprend, pour la première fois, le concept de *vulnérabilité*, en lui attribuant clairement les implications socioéconomiques et culturelles. Deux ans après, les *Directives du CIOMS* (CIOMS, 2002) font aussi leur dernière révision, où, comme l'a démontré RODRIGUEZ (2004), se sont amplifiées les propositions de protection des populations socialement vulnérables.

Mais la qualité de la protection offerte ne dépend pas seulement de la conception de vulnérabilité sociale présente dans les documents internationaux. La possibilité que les normes soient adaptées et surtout correctement appliquées aux contextes locaux joue un rôle encore plus important. L'inexistence de systèmes de régulation sociale de la recherche, l'existence de normes lâches, de comités d'éthique dont les membres ne sont pas habilités pour cette fonction et les jeux d'intérêts des groupes des chercheurs, des institutions de recherche et des gouvernements font partie des raisons soulevées pour expliquer l'occurrence si fréquente des dérives éthiques dans les pays en développement.

Un grand débat sur la protection de populations socialement vulnérables à l'exploitation par la recherche clinique industrielle internationale vient en premier lieu dans la littérature spécialisée en éthique de la recherche au cours des dernières années. L'univers délimité par les arguments principaux issus de ce débat correspond à la problématique même à la source du présent travail.

On pourrait distinguer deux grandes catégories de domaines d'argumentation dans le débat actuel : (1) les enjeux socio-politico-économiques de la recherche multinationale; (2) la formulation et l'application de normes éthiques en réponse à la nouvelle réalité de la recherche clinique. Dans la première catégorie, on pourrait distinguer encore trois niveaux de discussion : (1.1) la dépendance macroéconomique et construction de la capacité de recherche des pays en développement; (1.2) le système de régulation sociale aux niveaux international et national; (1.3) les conflits d'intérêt de la recherche multinationale. La deuxième catégorie d'arguments aurait aussi trois niveaux de

discussion, lesquels correspondent exactement à la formulation et à l'application de normes issues des trois axes classiques de protection des sujets de recherche : (2.1) l'obtention du consentement éclairé; (2.2) la minimisation des risques; (2.3) la maximisation des bénéfices. Voyons :

1. Enjeux socio-politico-économiques

1.1 Dépendance macroéconomique et construction de capacité de recherche des pays en développement : Le processus de globalisation a trop aggravé les problèmes sociaux et la dépendance au capital externe dans les pays en développement. BENATAR (1998) montre qu'en 1990, la différence entre le revenu annuel des 20 % plus riches de la population mondiale et les 20 % plus pauvres était 60 fois plus grande qu'en 1960. La même année, le total de la dette des pays en développement était le double de 1980. La disparité au regard des recherches de santé est bien présentée par l'Organisation Mondiale de la Santé (2001) : 90 % de tous les investissements faits en recherche de médicaments au monde visent le traitement de maladies qui touchent juste 10 % de la population mondiale. La capacité de recherche¹, de son côté, est fortement influencée par le nouvel ordre économique. À moins de déterminer ses priorités et de faire des investissements en recherche, ils restent otages d'investissements étrangers, une situation déjà désignée par LONDON (2002) sous le nom de vulnérabilité des

¹ La capacité de recherche d'un pays est définie comme l'ensemble de : l'habileté à réaliser et à publier des recherches pertinentes, la capacité de définir des priorités de recherche en lien avec les principaux problèmes de santé de leurs populations, l'indépendance financière pour les investissements de recherches de priorités et la capacité d'évaluation et de surveillance éthique des recherches (Sithi-amorn and Somronthong, 2000)..

gouvernements. Ainsi, pour que la recherche internationale puisse favoriser le développement de la capacité de recherche des pays hôtes, il faut, comme le rappelle WHITE (2002), qu'elle soit intégrée à une politique de priorités de recherche et à un ample programme de développement de la capacité de recherche locale.

1.2 Le système de régulation internationale et locale : Le système de régulation sociale de la recherche est déjà critiqué pour son efficience limitée, même dans les pays développés (CALIFF et al., 2003; LUX et al., 2000; WOODWARD, 1999). *La Déclaration d'Helsinki* et les *Directives du CIOMS* demandent que la recherche internationale soit toujours approuvée et surveillée pour un comité du pays source, et, si possible, aussi par le comité du pays hôte. COOLEY (2000), parmi d'autres auteurs, argumente que si le pays hôte possède des comités d'éthique, l'exigence d'obtenir aussi l'approbation dans les pays sources des investissements relèverait d'un paternalisme non justifié. Cependant, les résultats des observations sur la faiblesse des systèmes de régulation de la recherche autant dans les pays développés que dans les pays en développement (AHMAD, 2003; BROWER, 1997; TULLY et al., 2000), et la démonstration par LUNA (1999) des relations possibles entre corruption locale et recherche internationale semblent suffisants pour faire une bonne distinction entre une responsabilité sociale globale et paternalisme non justifiable. La pertinence de la question est si grande que quelques auteurs revendiquent que les normes universelles deviennent la responsabilité d'un organisme international capable

d'appliquer des sanctions aux entreprises et aux chercheurs responsables de cas d'exploitation (SCHÜKLEN et ASHCROFT, 2000; WEIJER et ANDERSON, 2001).

1.3 Les conflits d'intérêts : Il y a 14 ans, l'Association Médicale Américaine (AMA, 1990) reconnaissait déjà que les conflits issus des grands intérêts financiers impliqués dans la recherche biomédicale, comme les investissements dans l'institution, le lucre de l'industrie dans les marchés, les brevets, la rémunération et la reconnaissance des chercheurs auraient un fort potentiel pour biaiser les études vers des résultats plus favorables et amoindrir la sécurité des participants. Les principaux documents internationaux reconnaissent aussi l'importance du problème. Les conflits sont en général classifiés institutionnels et personnels (EMANUEL et STEINER, 1995). Des conflits d'intérêt institutionnels impliquent en général de grands jeux de pouvoir, de grandes difficultés de résolution et des conséquences plus amples (KELCH, 2002). Par rapport aux conflits d'intérêt personnel, parmi les aspects les plus discutés, on retrouve celui de la procédure de rémunération de chercheurs rattachés au recrutement de sujets ainsi que la rémunération de sujets pour la participation. Ces procédures sont considérées comme susceptibles autant de biaiser les résultats que d'amoindrir la sécurité des participants (LARKIN, 1999; MCNEILL, 1997; NEUBERGER, 1995; SHIMM et SPECE, 1991). Le débat est devenu encore plus chaud en vertu des dénonciations de gros investissements des industries pharmaceutiques dans plusieurs associations et périodiques médicaux (GOTTLIEB, 1999); des rapports

sur des poursuites infligées à des chercheurs qui ont publié des résultats négatifs d'essais cliniques (SPURGEON,1998) et du contrôle des entreprises sur la publication des résultats (LEXCHIN et al., 2003). Le traitement des conflits d'intérêt réclame, donc, des normes internationales plus claires sur la question pour empêcher que des intérêts privés transcendent l'intérêt public.

2. Formulation et application de normes éthiques : les axes de la protection

2.1 Des procédures d'obtention du consentement éclairé : En général, tous semblent d'accord que le contexte de la communauté où la recherche aura lieu doit déterminer la façon de mettre en action le processus d'obtention du consentement (MACAULAY et al., 1999; SANCHEZ et al., 2002; TOMAMICHEL et al., 1995). Le problème ici semble concerner la dimension de l'application des normes pour garantir que le processus d'obtention du consentement qui a été approuvé sera appliqué sur le terrain. Cela implique une surveillance continue des recherches en cours, une procédure déjà considérée comme chère et difficile à exécuter, même dans les pays comme le Canada (BERGERON, 2000) et les États-Unis (STEINBROOK, 2002; WOODWARD, 1999). Les choses paraissent plus difficiles encore lorsque les recherches se déroulent sur d'autres continents, ou lorsqu'elles sont sous la responsabilité de comités locaux des pays hôtes (LONDON, 2002). La question met l'accent, par conséquent, sur le niveau interpersonnel d'intervention de l'éthique appliquée ainsi que sur son pouvoir formateur de compétence éthique (ELLIS, 1999; SINGER et BENATAR, 2001).

2.2 Minimisation de risques : Quelques articles déplacent la discussion sur la question de savoir de quelle manière les différences dans le contexte socioéconomique et dans le contexte des soins à la santé disponibles dans les pays en développement peuvent influencer la probabilité qu'a la gravité de l'occurrence d'un effet indésirable. (DE CASTRO, 1995; EMANUEL et al., 2000; SCHÜKLENK, 2000; WEIJER, 1996). Les aspects liés à la vie quotidienne dans les pays en développement impliquent donc la nécessité d'adapter les procédures de minimisation des risques au contexte local de la recherche ainsi que la démonstration de ces procédures dans le protocole. L'autre point important de la discussion est de déterminer si le degré de risque acceptable doit varier entre les pays développés et en développement. Quelques auteurs arguent que le degré doit varier en fonction de la prévalence et la morbidité des maladies et des soins usuels dans les pays hôtes (COOLEY, 2000; LEVINE, 1998; VARMUS et SATCHER, 1997). Ainsi, ils ne voient pas de manquement à l'éthique à accepter l'usage de placebo en essais cliniques, lorsque le pays n'offre aucun traitement à la maladie en question et dès que sa prévalence est suffisamment élevée pour justifier les risques. En revanche, une série d'arguments pertinents s'opposent à cette vision. Du point de vue plus strictement philosophique, JONAS (1996) soulève que les calculs de bénéfices et de prévalence des maladies sont des réalités statistiques diluées dans un groupe, alors que la souffrance issue d'un dommage a toujours une dimension unitaire sur le corps d'un individu et cet individu a donc le droit d'être protégé.

De façon plus pragmatique, MACKLIN (2003) montre que le raisonnement relativiste confond inégalité avec iniquité. L'iniquité est une inégalité résultant d'une exclusion sociale et, par conséquent, le manque d'offre de soins de santé ne peut pas être considéré comme un soin standard. Dans une autre perspective aussi pragmatique, SCHÜKLENK (2000) soulève que l'accessibilité aux médicaments dans les pays en développement souffrent beaucoup des prix élevés exigés par les mêmes industries commanditaires d'essais cliniques, et qu'accepter l'argument favorable au double-standard c'est encourager l'industrie à maintenir des prix hauts pour avoir toujours une façon moins chère de réaliser ses recherches

2.3. Maximisation des bénéfices : Les Directives du CIOMS stipulent que la recherche ne doit pas être réalisée avec des populations vulnérables si elle peut être réalisée avec d'autres populations et les bénéfices doivent être directement liés aux problèmes de santé de la population. BENATAR (2002) soutient que même si la recherche vise une maladie à incidence très élevée dans un pays déterminé, cela ne suffit pas pour garantir qu'elle rapportera des bénéfices. Il donne comme exemple la malaria et de la tuberculose, deux maladies à haut taux de morbidité et de mortalité dans les pays en développement, et pour lesquelles il existe des traitements efficaces depuis des décennies, mais qui continuent à tuer des millions de personnes tous les ans par manque d'accessibilité.

Les révisions plus récentes de la *Déclaration d'Helsinki* (2000) et des *Directives du CIOMS* (2002) ont maintenu une position favorable à un plus grand contrôle de la protection par rapport à deux points importants de ce débat : elles ont refusé des critères de double-standard pour l'utilisation de placebo et ont maintenu l'exigence de garantie de bénéfices pour le pays hôte comme but de la recherche. Toutefois, tandis qu'ils visent des normes d'atteinte universelle, les documents internationaux ne peuvent pas préciser tous les points en relation avec les multiples contextes des régions et pays en développement et leurs priorités. MACKLIN (2001) arrive même à préciser l'importance de l'identification particularisée des groupes sociaux et des populations vulnérables dans les pays en développement et de la formulation de normes nationales en adéquation avec les besoins de protection. Il faut détacher, toutefois, l'importance de garantir la légitimité des institutions responsables et du processus de formulation des normes, et rendre compte des pressions que peuvent subir ces pays pour élaborer des normes plus lâches.

La protection des populations vulnérables dans les pays en développement dépend alors de mesures sociopolitiques mises en place autant dans les pays commanditaires, en visant l'amélioration de la capacité de surveillance des recherches réalisées à l'extérieur, que dans les pays hôtes, à travers l'appui pour le développement de leurs capacités de recherche et de la mise en œuvre de systèmes de régulation sociale de la recherche bien adaptés aux besoins et aux caractéristiques contextuelles locales. Ces mesures devraient viser autant la formulation que l'application des normes internationales et nationales en éthique de la recherche. Le chapitre d'introduction des *Directives du CIOMS* (2002) soulève l'importance de l'élaboration par les pays en développement de leurs propres

politiques de contrôle éthique des recherches et se propose en tant que modèle de base pour cette élaboration :

“Like the 1982 and 1993 Guidelines, the present publication is designed to be of use, particularly to low-resource countries, in defining national policies on the ethics of biomedical research, applying ethical standards in local circumstances, and establishing or redefining adequate mechanisms for ethical review of research involving human subjects”. (p. 7)

Le contexte de la recherche clinique en Amérique latine

Parmi les régions du monde qui comptent de grands nombres de sujets et de communautés vulnérables, l'Amérique latine est considérée comme particulièrement attirante pour la réalisation de recherches cliniques. Les raisons les plus souvent invoquées sont les coûts peu élevés d'exécution des recherches et le grand nombre de patients disponibles dans les hôpitaux publics, mais surtout le fait que contrairement au continent africain, il existerait là-bas, un grand nombre d'institutions équipées et de chercheurs entraînés (COHEN, 2003; DE JESUS MARI et al., 1997). Au-delà des raisons énumérées ci-dessus la croissance du marché interne des médicaments et à la grande concentration de la population dans les grandes villes sont vues comme des facteurs favorables au choix de l'Amérique latine pour effectuer des recherches (GLANCSZPIGEL, 2003).

En fait, l'Amérique latine représente la région de la planète où les disparités sociales sont les plus marquées (CASAS-ZAMORRA, 2002). Un Rapport publié par le Programme des Nations Unies pour le Développement révèle qu'en 2003 la pauvreté touchait 43,9 % de la population et la pauvreté extrême 19,4 % (PNUD, 2004). Un autre rapport des Nations Unies, citée par KIKSBERG (2000), révèle qu'entre 1970 et 1980, il y avait 50 millions de pauvres dans la région de l'Amérique latine, alors qu'en 1998 ils étaient 192 millions. De plus, les taux de chômage sont passés de 7,2 % en 1997 à 9,5 % en 1999. Par rapport aux niveaux d'instruction, l'analphabétisme absolu touchait en 2003 12,7 % de la population adulte et la scolarité moyenne de la population c'était de 5,2 ans d'études, soit fortement inférieure à celle des pays développés (PNUD, 2004).

Ce tableau d'exclusion n'est pas différent si l'on regarde l'accès aux soins de santé. La révision de ROSEMBERG et ANDERSSON (2000) a démontré que 40 % de la population de la région, soit 218 millions de personnes, ne possédaient pas d'assurance santé. Les auteurs ont identifié les facteurs suivants pour en expliquer l'inaccessibilité :

- la pauvreté extrême de 121 millions de personnes;
- l'isolement social de 107 millions;
- et 43 millions de personnes refusaient d'intégrer le système en raison de diversités culturelles ou ethniques, critère qui inclut quelques populations indigènes.

De plus, 83 millions de femmes sont exclues des soins aux accouchements, aux soins prénataux et à la planification familiale.

À côté de cette réalité d'exclusion sociale, les couches hautes de l'Amérique latine représentent un marché consommateur important pour l'économie globalisée. Le Brésil, par exemple, détient le septième rang des marchés consommateurs au monde (WI, 2004), un marché plus grand que celui du Canada. Les couches hautes des plus grandes villes de l'Amérique latine possèdent des technologies de dernière génération disponible à la consommation dans tous les domaines de la vie quotidienne. Selon les estimations de la Banque Mondiale, citées par ALLEYNE et al. (2002), 20 % des personnes les plus riches de la population gagnaient 52 % du revenu total de la région, alors que 20 % des plus pauvres gagnaient seulement 4,5 %. Une étude citée par KIKSBERG (2000) engageant 15 pays de l'Amérique latine a révélé que les 10 % plus riches de la population avaient 12,1 ans d'études complétées, contre 5 ans pour les 10 % plus pauvres, soit une différence de 7 ans de scolarité.

Les conditions des pays pour l'investissement dans l'offre des services de santé et leurs capacités de recherches sont aussi faibles. VIEIRA (2002), se basant sur une estimation de l'Organisation Panaméricaine de Santé de 1998, affirme que le continent américain dépense annuellement environ 1 185 000 million de dollars américains en produits et services de santé. L'Amérique latine et les Caraïbes représentaient 115 000 millions, soit 9,7 % du total et les États-Unis et le Canada se partageaient les 90,3 % restants. La révision de PELLEGRINI (2001) montre que les États-Unis dépensent en recherche 10 fois plus *per capita* et le Canada 12 fois plus que l'Amérique latine et le nombre des chercheurs « temps plein » en Amérique latine, estimé en 125 000, est 8 fois moins élevé

que celui des États-Unis. Le Brésil est responsable de 60 % de toutes les dépenses en recherche de la région. Parmi tous les articles publiés sur MEDLINE, 1,37 % provient de l'Amérique latine et le Brésil est responsable de 60 % d'entre eux. Si on ajoute les publications de l'Argentine, du Mexique, du Chili et du Venezuela cette portion s'élève à 90 %.

L'association entre l'existence d'un marché consommateur puissant et d'un grand nombre de sujets en Amérique latine comme un des facteurs les plus attirants pour la réalisation d'essais cliniques dans la région. Exactement à cause de cela, l'inégalité sociale constitue une des caractéristiques contextuelles les plus importantes à prendre en considération pour la planification de systèmes nationaux de régulation sociale de la recherche clinique dans cette région.

Il y a très peu de publications indexées sur le système de régulation sociale de la recherche en Amérique latine. Dans une recension que nous avons faite entre 1999 et 2004 dans la base de données BIOETHICSLINE en vue du présent travail, le croisement des trois groupes suivants de mot clés : 1. *Committees - ethics*; 2. *Ethics-review-research* et 3. *Clinical trials - ethics* ajouté au nom de chacun des deux continents : *Africa* et *Latin America*, nous a donné respectivement la relation suivante d'occurrence d'articles : 43/7; 64/11 et 82/3.

Un peu plus des deux tiers des 20 pays qui composent l'Amérique latine disposent de comités d'éthique locaux. La majorité de ces comités ont été créés à partir de 1976 pour

répondre, dans un certain sens, aux appels de l'Organisation Mondiale de la Santé, mais surtout pour satisfaire les exigences de la FDA quant à la réalisation de recherches des États-Unis impliquant des institutions de santé dans ces pays (PIEB/PAHO, 2004). Une étude réalisée auprès de 22 comités d'éthique de la recherche dans 10 de ces pays (RIVERA et EZCURRA, 2001) a révélé l'existence de problèmes comme : le manque de préparation des membres pour la fonction; le manque d'investissements pour maintenir les services; l'impossibilité de réaliser la surveillance continue et la réfutation de l'autorité des comités par la communauté scientifique. Un récent rapport du programme de bioéthique de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (PAHO, 2003) rendait compte que seulement sept pays de la région disposaient d'un système de régulation sociale de la recherche appuyé par un document normatif d'élaboration nationale et par des comités locaux ou des commissions nationales intégrées à des organismes étatiques et ayant la composition et les attributs prévues par les normes.

La question de recherche

En considérant le caractère récent de ces systèmes de régulation sociale en Amérique latine et la problématique de la protection des populations socialement vulnérables dans les pays en développement, nous sommes amenés à poser la question suivante :

Est-ce que les systèmes de régulation sociale de la recherche en vigueur en Amérique latine, tels qu'ils sont définis par les normes nationales, sont adéquats pour les besoins de protection de leurs populations vulnérables?

De cette question a émané les deux objectifs principaux du présent travail :

1. Caractériser le contexte de vulnérabilité sociale à la recherche clinique dans chacun des pays qui disposent d'un système intégral de régulation sociale de la recherche et évaluer si les normes nationales, autant par rapport aux activités de recherche que par rapport à la détermination de la composition, des attributs et du fonctionnement des espaces d'évaluation des protocoles, offrent un potentiel de protection favorable. 2. Formuler des propositions de mesures et de normes visant à augmenter le potentiel de protection de ces systèmes. Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé une analyse documentaire qualitative dans sept des huit documents normatifs nationaux en éthique de la recherche en vigueur dans les pays de l'Amérique latine et une étude prescriptive, dans laquelle nous proposons, à partir des résultats de l'analyse documentaire et de l'interprétation de la problématique par le cadre théorique choisi, des actions et des mesures à être prescrites et mises en œuvre visant à augmenter le potentiel de protection conféré par les systèmes de régulation sociale de la recherche dans la région.

Le cadre théorique.

La discussion qu'on vient d'amener démontre que la protection des populations socialement vulnérables dans le contexte de la recherche biomédicale internationale soulève deux questions socio-morales principales : la possibilité de formuler des normes universelles de recherche face au multiculturalisme et la quête par les comités institutionnels et les commissions nationales d'éthique de la recherche d'un point de vue moral commun sur les critères pour l'application de ces normes dans l'évaluation pratique des protocoles de recherche en contextes distincts.

En tant que cadre théorique, la théorie normative et sociale d'Habermas nous semble adéquate aux exigences déterminées par le contexte de la problématique de l'étude et par les objectifs visés dans le présent travail. Nous produirons ici un bref sommaire de la théorie normative d'Habermas, en mettant en relief les aspects les plus importants de cette théorie qui se rapportent à nos propos. Ensuite, nous essayerons de démontrer comment le principe d'universalisation et les types de prétention à la validité des normes et arguments issus de la théorie habermassienne peuvent devenir des critères pour tester le potentiel d'efficience des normes éthiques de la recherche.

Tout d'abord, il faut remarquer que l'universalisation de principes éthiques ne signifie pas une possibilité exclusive de la théorie normative d'Habermas ni que cette théorie est incontournable pour la tâche. L'universalisation de principes en soi consiste plutôt en une

tendance légitime de la philosophie morale pratique de la modernité, où la *Déclaration universelle des droits de l'homme*, représente le sommet concret. Nous pouvons détacher un passage de l'ouvrage « *De l'éthique de la discussion* » où Habermas (1999), lui-même, semble reconnaître cela :

« Aujourd'hui, nous vivons heureusement dans des sociétés occidentales au sein desquelles, depuis deux à trois siècles, a été mené à bien un processus certes toujours faillible, toujours susceptible d'erreurs et d'être rejeté, mais néanmoins orienté vers la réalisation de droits fondamentaux [...]. Sans tels témoins d'une raison certes fragmentaire et dispersée, mais existante, les intuitions morales que l'Éthique de la Discussion ne fait que conceptualiser n'auraient pas pu se développer, en tous cas pas dans toute leur ampleur. » (p.28)

Habermas est parmi les auteurs qui lie les droits fondamentaux à la morale. La morale en Habermas appartient plutôt à l'univers des relations établies publiquement, soit les intuitions, normes et jugements qui visent l'harmonisation des interactions entre plusieurs formes de vie. Elle a un rapport direct avec la protection même des êtres humains et avec la vulnérabilité inhérente à la vie sociale. Dans ce sens, la *morale* y est originalement distinguée de l'*éthique*, laquelle concerne les choix axiologiques subjectives de chaque sujet dans les prises de décisions de la vie privée (Habermas, 1999).

« J'aimerais nommer "morales" toutes celles des intuitions qui nous informent sur la question de savoir comment nous devons nous comporter au mieux afin de contrecarrer l'extrême vulnérabilité des personnes, en la protégeant et en l'épargnant. D'un point de vue anthropologique la morale se laisse comprendre, comme une disposition protectrice qui compense une vulnérabilité structurellement inscrite dans les formes de vie socioculturelles. » (p.19)

La tendance à chercher de nouvelles formes d'établissement des principes moraux fondamentaux et universels en s'éloignant des réflexions métaphysiques a commencé à prendre place en philosophie morale dès que les liens normatifs traditionnels représentés par la religion ont été défaits dans les sociétés occidentales. C'est dans ce sens qu'Habermas définit sa théorie normative comme faisant partie du courant universaliste post-métaphysique (Habermas, 1998):

« Dès lors que la vision du monde "catholique", qui avait force d'obligation pour tous, s'est effondrée et que le passage à des sociétés pluralistes du point de vue de visions du monde a été effectué, il n'est plus possible d'apporter aux prescriptions morales une justification publique fondée sur le point de vue transcendant de Dieux. (...) Le point de vue moral est appelé à reconstruire cette perspective de façon intramondaine, autrement dit à l'intégrer aux limites mêmes de notre monde intersubjectivement partagé (...). » (p.16)

La théorie morale de Kant (1785) semble avoir représenté la première tentative d'une formulation pour résoudre ce problème et, dans ce sens-là, elle est considérée celle qu'inaugure la philosophie morale moderne. En définissant la *raison pratique* comme étant propre à la morale et en la distinguant de la *raison pure*, propre aux investigations scientifiques et aux questions philosophiques, Kant avait déjà mis la décision morale sur le plan d'une raison utilisée par les êtres humains dans la vie quotidienne. Le célèbre impératif catégorique représente donc la référence centrale pour que chacun juge sa propre moralité. Selon cet impératif, il faut examiner les critères subjectifs de nos actes, en se demandant s'ils pourraient devenir les principes d'une loi applicable à tous, car seul

ce que l'on peut généraliser sur le plan moral permet à des individus différents de vivre ensemble.

Cette formulation aurait souffert, dès les décennies suivantes et jusqu'à nos jours, de profondes critiques, dont les plus importantes sont exposées par Hegel (1807) dans son ouvrage *La phénoménologie de l'esprit*. Au moins une critique parmi les plus importantes dirigées à la théorie morale kantienne est fondamentale pour notre question sur l'universalisation des normes de recherche dans les milieux multiculturels. Celle qui affirme que l'impératif catégorique ne considère pas les développements historiques de la société ni la diversité culturelle où les sujets sont insérés. Ainsi, les critères subjectifs de l'action d'un sujet inséré dans un contexte précis n'avaient aucune garantie de servir de base pour une loi dans un autre contexte historique et culturel différent.

Comme nous l'avons déjà commenté, la recherche biomédicale internationale sous l'influence du mouvement de globalisation des marchés a été amenée à cohabiter avec une très grande pluralité de traditions et de visions du monde. Des activités de recherche identiques peuvent maintenant être entreprises dans des contextes socioéconomiques et culturels aussi différents que ceux des villes d'Ottawa, au Canada, et de Damas, en Syrie. Dans un exemple comme celui-ci, les activités de recherche seront planifiées à partir d'un encadrement strictement scientifique et sous l'orientation du paradigme des sciences de la nature, où les méthodes ne changent pas même s'il s'agit de contextes sociaux ou culturels différents. D'autre côté, le point de vue moral sur l'acceptation d'une

nouvelle technologie ou sur la protection des sujets de recherche ne sera pas issu de traditions culturelles ni de courants philosophiques semblables. D'ailleurs, il faut toujours considérer que les activités de recherche interagiront nécessairement avec des formes de vie déterminées par le contexte, en influant directement sur le degré de risques encourus et sur les possibilités d'accès aux bénéfices, ce qui détermine, par conséquent, des situations différentes à régler.

Ainsi, si l'on part du principe qui a généré la Déclaration des droits humains de que la dignité humaine est universelle, et comme telle, indépendante des contextes locaux et temporels, la régulation de la recherche biomédicale internationale s'inscrira dans la problématique des possibilités de trouver des fondements rationnels aux normes universelles et donc valides dans le pluralisme. Un pluralisme qui n'existe pas seulement dans des sociétés modernes occidentales, mais aussi dans le bouillon multiculturel de toute la planète.

De nos jours, l'entreprise d'Habermas s'inscrit, dans une certaine mesure, comme une réforme de la théorie morale kantienne à travers la description de la rationalité communicationnelle. Il s'agit d'une nouvelle façon de comprendre la rationalité pratique. Pour Habermas, l'usage du langage dans la constitution de toutes les individualités, de toutes les histoires et de toutes les cultures est l'unique structure commune et préalable à tous les individus. Dans ce sens, c'est dans le dialogue et non dans la réflexion solitaire, comme le croyait Kant, que nous pouvons trouver la raison pratique capable de formuler

des normes fondées sur la raison, dotées alors d'un statut cognitif analogue à la vérité et, par conséquent, capables de devenir universelles. C'est ce que soutient l'éthique de la discussion (Habermas, 1999):

« La clé de voûte d'une éthique de la discussion est donc constituée par les deux hypothèses suivantes : l'hypothèse (a) selon laquelle les exigences normatives de validité ont un sens cognitif et peuvent être traitées comme des exigences de vérité; l'hypothèse (b) selon laquelle il est requis de mener une discussion réelle pour fonder en raison normes et commandements, cela se révélant, en dernière analyse, impossible à mener de manière monologique, c'est-à-dire au moyen d'une argumentation hypothétiquement développée en pensée. » (p. 89)

Le centre de cette réforme est donc l'élaboration du *principe d'universalisation* (U), lequel représente la référence centrale pour le jugement de la moralité impliquée dans une norme d'action. Habermas (1999) définit comme ceci le principe de l'universalisation :

« Chaque norme valide doit satisfaire à la condition selon laquelle les conséquences et les effets secondaires qui, de manière prévisible, résultent de son observation universelle dans l'intention de satisfaire les intérêts de tout un chacun peuvent être acceptés, sans contraintes, par toutes les personnes concernées » (p. 34).

Cela implique aussi le remplacement d'un cadre théorique basé sur la philosophie de la conscience, par un cadre théorique basé sur la philosophie du langage. Des éléments du courant analytique aussi bien que du courant herméneutique issus du tournant

linguistique de la philosophie ont été utilisés dans la nouvelle construction théorique visant à expliquer la rationalité communicationnelle (Habermas, 2000). Dès maintenant, c'est dans l'argumentation, dans le dialogue, dans les échanges d'actes de parole illocutoires et non plus dans la réflexion solipsiste d'une seule conscience qu'il est possible de trouver le fondement d'une norme d'action qui puisse devenir un principe de loi applicable à tous (Habermas, 1999).

« Dans l'éthique de la discussion, c'est la procédure de l'argumentation morale qui prend la place de l'impératif catégorique [...]. En même temps, l'impératif catégorique est ramené au rang d'un principe d'universalisation, "U", qui, dans les discussions pratiques, assume le rôle d'une règle d'argumentation. » (p. 17)

Avec la définition du principe d'universalisation situé dans le dialogue et non dans la réflexion solitaire, Habermas croit avoir dépassé le risque d'ethnocentrisme que les auteurs du relativisme moral voient dans les tentatives de formulation universaliste. Si les représentants de plusieurs contextes, cultures et intérêts sont présents dans une discussion publique avec accès égal à la parole, cela signifie que la norme d'action issue de cette discussion pourra devenir valide pour chacun et pour tous. La rationalité communicationnelle en tant qu'expression de la rationalité pratique propre à la modernité est capable de neutraliser l'opposition entre un universalisme moral abstrait aux risques de l'ethnocentrisme et un relativisme moral incapable de rendre compte des défis normatifs de l'actualité.

Ça ne veut pas dire que les participants ne doivent pas apporter pour la discussion leurs identités et leurs visions du monde, au contraire la diversité rend riche la discussion, mais ce qu'il faut accepter préalablement, c'est que la norme universelle ne sera pas un résultat direct de ces identités et de ces visions de monde, mais plutôt le résultat de la force constructive des arguments rationnels. La *vérité morale* devient une *vérité dialogique*. C'est dans ce sens qu'Habermas (1987) affirme que les valeurs strictement liées à une culture ne peuvent pas prétendre servir de base aux normes universelles :

« Les valeurs culturelles ne valent pas comme universelles : elles sont, comme le nom l'indique, limitées à l'horizon du monde vécu propre à une culture déterminée. On sait que les valeurs ne peuvent être rendues plausibles qu'à l'intérieur du contexte d'une forme de vie particulière. » (p. 58)

Ça ne veut pas dire, non plus, que les contextes précis où les normes seront validées ne doivent pas être considérés. La compréhension des enjeux qui forment les situations ayant besoin de régulation est un élément fondamental pour l'action communicationnelle (Habermas, 1987):

« Dans l'activité communicationnelle, les participants (...) poursuivent leurs objectifs individuels avec la condition qu'ils puissent accorder mutuellement leurs plans d'action sur le fondement de définitions communes des situations. Pour cette raison, la négociation des définitions de situations est une composante essentielle des

opérations d'interprétation requises pour l'agir communicationnel. »
(p. 295)

C'est comme ça que Habermas rend possible l'intégration entre le contextuel et l'universel. Ce qui n'est pas compatible avec la validation des normes universelles, c'est l'orientation de la formulation à partir des intérêts et des valeurs des individus ou groupes sociaux spécifiques (Habermas, 1987) :

« Un accord obtenu par la communication a un fondement rationnel ; il ne peut notamment être imposé d'aucun côté, que ce soit instrumentalement, par l'intervention directe dans la situation d'action, ou stratégiquement, par l'influence prise, calculée pour le succès, sur les décisions d'un partenaire. » (p. 297)

Les opérations d'interprétation et d'intercompréhension nécessaires à une *action communicationnelle* dépendent, à leur tour, selon Habermas (1987), d'au moins deux autres éléments : l'ouverture des *mondes vécus* et la reconnaissance par les participants de la validité des énoncés mis en jeu dans la dynamique de la discussion. Et cette validité doit être reconnue de façon rapportée à un complexe épistémique qu'il définit comme étant les trois mondes du savoir :

« Seul le modèle communicationnel d'action présuppose le langage comme un médium d'intercompréhension non tronqué, où locuteur et auditeur, partent de l'horizon de leur monde vécu interprété, se rapportent à quelque chose à la fois dans le monde objectif, social et subjectif, afin de négocier des définitions communes de situations. »
(p.111)

Le monde objectif est celui des vérités vérifiables, des informations qu'on cherche dans la nature. Le monde social est celui des interactions, des normes de conduites qui existent déjà dans un contexte où il y a une situation à régler. Le monde subjectif est celui auquel le participant à une discussion a un accès privilégié, parce qu'il se rapporte aux motivations et intérêts de l'individu, bref, à l'authenticité et à la légitimité de sa participation.

Le *monde vécu* représente, à son tour, les déterminants historiques et contextuels des individus jusqu'à leurs caractéristiques les plus personnelles. Il est formé par trois composantes : la culture, la société et la personnalité. Dans la théorie habermasienne, le *monde vécu* correspond à l'arrière-fond à partir duquel la communication entre les participants à une discussion peut se produire. C'est à partir des interactions rationnellement motivées parmi plusieurs *mondes vécus* présents dans une discussion que la norme universelle peut survenir. Chaque participant devrait s'abstenir d'imposer des valeurs propres à ses *mondes vécus* pour favoriser l'émergence de valeurs communes et la construction d'une norme issue d'une entente obtenue par le dialogue rationnel (Habermas, 1987) :

« Pour autant que les actions sociales sont coordonnées à travers de l'intercompréhension, les conditions formelles d'un accord rationnellement motivé indiquent la façon dont les relations de parties prenantes de l'interaction peuvent être rationalisées dans la réciprocité. [...] De façon correspondante, un monde vécu peut être regardé comme rationnel dans la mesure où il autorise des interactions qui ne sont pas régies par un accord normativement imputé, mais par une entente qui – directement ou indirectement – a été obtenue par la communication. » (p. 347)

Alors que, par exemple, le fait que le processus de consentement du sujet à la participation dans la recherche soit compris, dans la majorité des documents normatifs d'éthique de la recherche, à partir d'un modèle contractualiste et individualiste issu de la philosophie politique néo-libérale pourrait être compris, sous une vision habermassienne, comme le résultat des impositions normatives d'un *monde vécu* sur les autres. Cela peut être la conséquence du manque de participation de toutes les parties concernées dans les discussions publiques responsables de la formulation des normes ou d'une sous utilisation démocratique de la parole dans le processus de discussion. Ou encore, cela découle-t-il de l'effet de la *colonisation des mondes vécus* par la rationalité instrumentale utilisée par les pouvoirs économiques et administratifs.

Pour que l'espace de discussion remplisse, alors, le mandat de développer une activité communicationnelle adéquate, il est nécessaire de construire une *communauté de communication*. Ce qui veut dire que toutes les personnes concernées par la situation à régler doivent être présentes (au moins deux sujets), et que les participants sont disposés à accepter la force rationnelle des arguments et ainsi à orienter leurs actions en accord avec la reconnaissance de la validité des normes proposées (Habermas, 1987) :

« Dans les contextes de l'agir communicationnel, seul peut être considéré comme responsable au sein d'une imputation de rationalité celui qui, en tant que partie prenante d'une communauté de communication, est capable d'orienter son action selon les prétentions à la validité intersubjectivement reconnues. » (p. 31)

L'existence même d'une rationalité dans l'activité d'argumentation visant soit la formulation d'une norme, soit la prise de décision sur une action à accomplir est elle-même dépendante de cette disposition à agir selon la reconnaissance d'une validité établie intersubjectivement (Habermas, 1987) :

« Quiconque participe à une argumentation démontre sa rationalité ou son manque de rationalité par la manière dont il traite les raisons qu'on lui présente pour ou contre une prétention, et par la manière dont il répond. S'il est ouvert à l'argumentation, ou bien il reconnaîtra la force de ces raisons, ou bien il cherchera à y répliquer : de toute façon il les traitera d'une manière rationnelle. S'il est sourd à l'argumentation, il peut, en revanche, soit vouloir ignorer les raisons qui contredisent sa prétention, soit y répondre par des affirmations dogmatiques, et, de toute façon il ne traite pas ces problèmes rationnellement. » (p. 34)

Habermas (1987) décrit trois types de prétention à la validité des énoncés qui composent un argument. Ce sont : la vérité propositionnelle, la justesse normative et la véracité du locuteur. Ces prétentions se rapportent respectivement aux trois mondes du savoir : l'objectif, le social et le subjectif, décrits ci-dessus :

« [...] un acteur qui recherche l'intercompréhension dans ce sens, est obligé d'élever implicitement, en exprimant quelque chose, exactement trois prétentions à la validité, soit la prétention que : l'énoncé effectué est vrai (ou encore que sont effectivement remplies les présuppositions d'existence d'un contenu simplement évoqué dans une proposition); l'action langagière est juste par rapport à un contexte normatif en vigueur (ou encore que le contexte normatif auquel elle doit répondre est lui-même légitime); l'intention manifestée par le locuteur est bien par lui pensée telle qu'il l'exprime. » (p.115)

Cependant, ces trois types de prétention à la validité doivent être reconnus conjointement et non de façon isolée (Habermas, 1987) :

« Lorsque l'auditeur accepte de son côté l'offre de l'acte de langage, un accord intervient entre (au moins) deux sujets capables de parler et d'agir. Mais cet accord ne repose pas sur la prétention à la validité unique, thématiquement mise en relief. Un tel accord sera bien plutôt obtenu simultanément à trois niveaux » (p. 316).

Après avoir obtenu sa validité sur les trois niveaux décrits, la norme d'action qui découle de l'acte de parole doit encore obéir au principe « U » d'universalisation, soit de pouvoir trouver l'assentiment de tous les sujets concernés.

À partir de ce cadre théorique, nous pouvons formuler une sorte de modèle idéal, de comité d'éthique de la recherche ou d'une commission responsable de formuler des normes éthiques de recherche, en tant que vraies *communautés de communication*. Ces espaces démocratiques, conçus de façon idéale, peuvent être pris comme un paramètre de planification et d'évaluation de systèmes de régulation de la recherche. Les normes et les décisions rapportées à l'approbation d'une nouvelle recherche ou d'une nouvelle technologie, dans un système idéal comme celui-ci, seraient formulées à partir d'une rationalité pratique communicationnelle. Ce qui veut dire que les membres devraient être munis de légitimité pour représenter les intérêts de tous; qu'ils devraient être prêts à accepter la force rationnelle des arguments; qu'ils devraient avoir le même droit de parole, sans subir de pressions de n'importe quelle autorité; et qu'ils devaient tester les

arguments et les normes proposés à partir de la reconnaissance conjointe des mêmes types de prétention à la validité.

De plus, les trois types de prétention à la validité, la vérité propositionnelle, la justesse normative et l'authenticité du locuteur et de ce qu'il exprime, à cause de leurs liens avec les trois mondes du savoir, ont des identités épistémiques très proches du processus de discussion qui détermine l'acceptation éthique d'une recherche biomédicale.

Les informations nécessaires à la prise de décision ou à la formulation de normes en éthique de la recherche sont de trois natures fondamentales. De nature cognitive (objective), car l'information sur la qualité méthodologique des recherches, la pertinence de leurs objectifs et les degrés de risques impliqués, bien que la réalité économique des pays hôtes soient incontournables pour arriver à une décision sur l'acceptation éthique d'une recherche. De nature sociale, parce qu'il faut observer dans quelle mesure les activités de recherche seront intégrées aux formes de vie et aux règles de conduites des communautés engagées par la recherche. Et finalement, de nature subjective, parce qu'au-delà du fait que la véracité avec laquelle les membres des comités et commissions participent aux discussions influent sur les résultats des décisions et des formulations, il faudra considérer aussi les enjeux, les intérêts, appréhensions et motivations des chercheurs et des sujets de la recherche autour de la mise en cours d'une recherche biomédicale.

Habermas distingue clairement les questions de fondation, des questions d'application des normes. Même si l'universel en Habermas n'ignore pas les luttes de pouvoir, les conflits d'intérêts et les déséquilibres dans la communication provoqués par la rationalité instrumentale et par les actions stratégiques des pouvoirs économiques et politiques, sa théorie normative n'offre pas, en soi, des réponses aux questions sur la façon, par exemple, de construire des espaces démocratiques de discussion qui puissent garantir l'exercice de la rationalité communicationnelle, si on considère la diversité d'organisations politiques des sociétés modernes.

Ainsi la théorie normative habermassienne ne pourra pas nous dire comment, dans la réalité politique et économique de l'Amérique Latine, vaincre les résistances qui cherchent à empêcher la création des systèmes de régulation sociale de la recherche vraiment efficaces. En revanche, le principe d'universalisation et les types de prétention à la validité des arguments et des normes peuvent bien devenir des critères pour estimer le potentiel d'efficacité des normes et des comités d'éthique de l'Amérique Latine, en tenant compte de l'exigence d'accomplir en même temps, l'idéal universel de protection de la dignité humaine et l'adéquation aux spécificités avec lesquelles les situations contextuelles nécessitent une régulation.

Les systèmes de régulation sociale de la recherche en Amérique Latine sont évalués, dans le présent travail, quant à leurs efficacités à conférer la protection aux sujets et aux communautés victimes de la vulnérabilité sociale. Nous y proposons cette évaluation, à partir des trois mondes du savoir : l'objectif, en fournissant des données qui caractérisent

plusieurs situations génératrices de vulnérabilité; le social, en analysant l'adéquation des normes de la région à la réalité socioculturelle locale; le subjectif, à travers l'analyse des normes qui définissent la composition et les attributs des comités pour évaluer dans quelle mesure elles contribuent pour que ces espaces fonctionnent en tant que vrais espaces démocratiques de discussion.

Cette approche renforce encore l'importance des institutions démocratiques dans les sociétés modernes, ce qui est capital pour le contexte politique de l'Amérique latine. De plus, la théorie offre un cadre procédurale pour la critique et la formulation des normes. Ces règles ont représenté la base de l'évaluation du potentiel d'efficacité des normes dans l'analyse des documents de même que pour la construction des propositions normatives dans l'étude prescriptive.

L'analyse documentaire qualitative et l'étude prescriptive réalisées ont donné lieu à deux articles qui seront ensuite présentés, lesquels constituent le corps et les résultats de la présente thèse : *Social vulnerability and biomedical research in Latin America : A Habermasian analysis of the region's normative documents* et *Minimizing risk in clinical research in Latin America*.

**Social vulnerability and biomedical research in Latin America: A
Habermasian analysis of the region's national normative documents**

Abstract:

This paper discusses the relationship between international biomedical research and social vulnerability in Latin America. It highlights the differences that exist both in the form of presentation of ethical conflicts and in the kind of obstacles hindering adequate social regulation of research, between countries in intermediate stages of development, characterized by heightened social inequalities, and countries in earlier stages of development, characterized by societies in which poverty is more homogenous. Through a qualitative documental analysis based on the social and normative theory of Jürgen Habermas, this paper explores seven of the eight normative documents on ethics in research currently in use in Latin America, and evaluates whether the national norms are adequate for the protection of their socially vulnerable populations. A prescriptive study is also presented in which guidelines and measures are proposed with a view to increasing the efficiency potential of the systems of social norm in research in the region.

Key words: research ethics; Latin America; social vulnerability; developing countries; bioethics; Habermas.

Introduction:

Over the past ten years, following the publication of various denouncements regarding clinical trials of an exploitive nature in developing countries (Lurie & Wolfe 1997; Josefson, 2000; Wise, 2001; Mudur, 2001a; Mudur, 2001b), the protection of *socially vulnerable populations*² became the focus of debates on ethics in research. The subject has been studied both with respect to the description of specific contextual situations that generate or potentiate the social condition of vulnerability and with respect to identification of the deficiencies in the systems of social regulation in research that permit exploitation.

In the first case, the following conditions have been reported: the low capacity for research in host countries (Wolfers et al., 1998; Butler, 2000; Sithi-amorn & Somronthong, 2000; Singer & Benatar, 2001; White, 2002), the level of poverty and lack of education of local populations (Benatar, 1998a; Del Río, 1998; Schüklenk, 2000; Begun, 2001), their exclusion from health services (Zion et al., 2000; CEADARC, 2002), and the disadvantages of specific groups such as females (Dickens & Cook, 2002; Macklin, 2003a), rural communities (Gambia Government, 1998), and ethnically diverse groups (Moreno et al., 1998; Macaulay et al., 1998). In the second case, the following conditions have been identified: the supremacy of private investments over

² Social vulnerability is defined in this study as the limits of self-determination and as the increase in the exposure to risks created by a situation of social exclusion. Individuals or groups that one might consider as incompetent to make a decision, such as infants or mentally disabled patients, and normal subjects who are institutionalized or those submitted to hierarchical regimes, are not included.

state investments in biomedical research (Benatar, 1998b; Vélasquez, 1999); the absence or inefficiency of norms and/or research committees in developing countries (Zumla & Costello, 2002; Ahmad, 2003); the inability of ethics committees in the sponsoring countries to supervise ongoing research projects in other countries (Brower, 1997; Tully et al., 2000; London, 2002; Califf et al., 2003); institutional conflicts of interest with respect to patents (Kelch, 2002); procedures for remuneration of investigators linked to the recruitment of subjects (McNeill, 1997 ; Larkin, 1999), and even the possibility of corruption that may link the directors of some local research institutions and members of the government to foreign companies (Luna 1999).

All socioeconomically disadvantaged regions of the planet are not, however, identical. Cultural diversities, political circumstances and stages of economical development directly influence both the way in which ethical conflicts in research are presented and the possibilities of creating systems of social regulation that would be efficient in these regions. For example, the vast social inequalities that exist in countries in intermediate stages of industrialization impose peculiarities to the procedures for minimizing risks and distributing benefits that are quite different from those of countries with more primary development levels and with a more homogenous expression of poverty in the population. Likewise, the differences in governmental quality, in research capacity and in the level of participation of organized civil society all point towards strategies of development of the social normative systems that are also very different in these two groups of countries. While in the former efforts have been made to develop their own national systems of social norm (Macklin, 2003b), in the latter, the solution indicated

has been international norm through non-governmental organizations such as UNESCO and WHO (Schüklenk & Ashcroft, 2000).

Latin America has been considered particularly attractive for international biomedical research, principally due to the existence in the large cities of specialists trained in research (De Jesus Mari et al., 1997; Cohen, 2003) and because of easy subject recruitment, as a result of the large concentration of patients in public hospitals (Glanczpigel, 2003; Latin Trials, 2004). The attraction of this region for biomedical research occurs within a context in which social disparities are among the greatest on the planet in terms of both cultural and economic capital (Kiksberg 2000; Alleyne et al., 2002). The upper social strata represent an important consumer market and have access to sophisticated medical technology, while the quality of the public health services offered is generally low (Rosemberg & Peña, 2000) and the countries' investments in promoting access of the underprivileged populations to pharmacotherapies are practically inexistent, leaving the individual responsible for almost 70% of all medication-related expenses (Vieira, 2001). Moreover, social security fails to provide for approximately 40% of the population, i.e. 218 million people (Rosenberg & Anderson, 2000).

Therefore, whereas numerous articles demand compliance to international ethical imperatives for preventing the submission of socially vulnerable populations in Sub-Saharan Africa to research risks in which the expected benefits will only be available to the consumer markets of the wealthy nations, in Latin America the socially vulnerable

populations and the consumer market coexist in the same cities under the same label of *local society*. In a context such as this, a clinical trial on a new drug may meet international imperatives regarding relevance and the availability of benefits to the local society, but the social groups that will be submitted to the research risks will be quite different from the social groups that will reap the benefits.

There are few studies on the quality of systems of social norm in research in Latin America. Several difficulties have been reported in the application of norms, of which the following deserve particular mention: inadequate training of the members of ethics committees for the function, lack of logistical support for carrying out the work, inability to supervise the ongoing research studies, lack of recognition of the legitimacy of the committees by the research community, and the absence of accreditation systems to supervise the quality of the formation and functioning of the committees (Rivera & Ezcurra, 2001; PIEIBP/PAHO, 2004). With respect to the formulation of ethical norms, a survey promoted by the Bioethics Program of the Pan American Health Organization (PAHO, 2003) revealed that up to that date only seven countries in Latin America had formulated national normative documents on ethics in research. We found no study in the literature that had analyzed the normative content of these documents.

The objective of this present study was to investigate whether national research norms in Latin American countries were adequate for the protection of their socially vulnerable populations and to propose guidelines and measures to increase the

efficiency potential of the local systems of social regulation in research. The theoretical basis was the social and normative theories of Jürgen Habermas.

Summary and rationale for the theoretical framework:

The discussion we have just engaged in shows that the protection of socially vulnerable populations in the context of international biomedical research must be addressed with a sociological approach and an approach of moral philosophy simultaneously. The first of these approaches will enable on one hand an understanding of the socioeconomic and political issues surrounding research activity that produce or make possible the occurrence of ethical slippages, and on the other hand the search for social means of neutralizing the hegemony of economic-instrumental reason over the conduct of research involving human subjects. As for the second approach, it must be acknowledged that the implementation of protection mechanisms exceeds the merely ethical level of axiological choices by researchers and subjects involved in one particular study, and affects a moral level properly so called, that of the definition of what is just when it comes to research, taking into account the multicultural reality of our planet. Thus two main social-moral questions are raised: the possibility of framing universal norms for research in the face of the planet's multiculturalism; and the search for a shared moral point of view to apply during the practical assessment of research projects taking shape in distinct contextual settings.

Habermas's social and normative theory seems well suited to these requirements. Its sociological aspect recognizes that the *colonization of the life world* by the economic powers and the administrative bureaucracies of modern societies has a very strong influence on social behaviours (Habermas, 1987):

Consumerism and possessive individualism, motives of performance and competition gain force to shape conduct. The communicative practice of everyday life is one-sidedly rationalized into a specialist-utilitarian lifestyle.... As the private sphere is undermined and eroded by the economic system (p.480).

Transposed to the problematic of international research, this frame of reference makes it possible to understand the power of the pressures exerted on researchers by sponsor institutions and the role played by the search for prestige and funding in the weakening of the rigour of judgements made about the ethical implications of research studies.

On the other hand, this theory holds that modernity has conferred unprecedented freedom on individuals in relation to the traditional links represented by religion and other forms of authority, which has made possible a new form of practical reason called *communicative reason* that is capable of confronting the instrumental reason of the economic and administrative powers. To attain to this, public and democratic spaces must be created for discussion that will function *as communities of communication*, where social agents can practice critical and self-critical argumentation to broaden the field of decision making and social action in which the moral rule that governs action acquires a status analogous to truth (Habermas, 1999):

In the process of argumentation, participants must presuppose, pragmatically, that in principle all the parties concerned take part as free and equal beings in a cooperative search for the truth, in which all that counts is the strength of the better argument (p18).

The social action flowing from this is thus no longer the *strategic action* that is characteristic of the hegemonic powers, but rather also a *communicative action*, defined as a (Habermas, 1986):

form of social interaction in which the plans of action of different actors are co-coordinated through an exchange of communicative acts, that is, through a use of language orientated towards reaching understanding (p.44).

Last, the central rule of argumentation that makes a norm valid, and towards which all the efforts at reaching understanding must travel, is the “U” principle of universalization (Habermas, 1990):

For a norm to be valid, the consequences and side effects that its *general* observance can be expected to have for the satisfaction of the particular interests of *each* person affected must be such that *all* affected can accept them freely (p.120).

As regards moral philosophy, what is entailed is a reformulation of Kantian theory. For Kant, the categorical imperative represented the central referent by which all people can judge the subjective criteria for their own acts by asking themselves if these criteria could be turned into a law applicable to all (Kant, 1785). In Habermas’s normative theory, moral argumentation takes the place of the categorical imperative via the principle of universalization (Habermas, 1999):

The categorical imperative is raised to a principle of universalization, “U”, which, in practical discussions, takes on the role of a rule of argumentation (p. 17).

The interpretive operations and the operations for reaching understanding that are needed for the social actors taking part in a public discussion to reach a universal norm via the process of argumentation depend in their turn on the participants’ recognition of three kinds of validity claim for the speech acts that enter into play in the dynamics of discussion: *propositional truth*, *normative rightness*, and *the actors’ sincerity or authenticity* (Habermas, 1999):

An actor who seeks to reach understanding in this sense is obliged, in expressing a thing, implicitly to make precisely three validity claims, namely: that the utterance made is true (or else that the presuppositions of existence for a given content simply evoked by a proposition are true); that the speech action is right, with reference to a normative context that is in effect (or else that the normative context the speech action must satisfy is itself legitimate); and that the intention manifested by the speaker is truly thought by her or him as expressed by her or him (p. 115).

Habermas believes that, once the definition of the “U” principle of universalization is situated in argumentation and not, as Kant thought, in solitary reflection, we have transcended the risk of ethnocentricity that moral relativist authors perceive in efforts at universalizing formulations. If representatives of several contexts, cultures and interests are present at a public discussion, with equal access to speech, that means that the norm for action that emerges from the discussion could become valid for each and for all. The universal norm will not result directly from the identities, values and world views

present in the discussion, but rather from a moral point of view that emerges from the constructive force of rational arguments.

To come back to the question of the search for social means to offer protection to human beings who are participants in research: a sort of ideal model of research ethics board or commission for formulating ethical norms can be framed based on this theoretical framework, to serve as a parameter for assessing existing boards and commissions. In this model, members would have to enjoy legitimacy to represent all the interests concerned, to have the same right to exercise speech without deferring to any form of authority; and they would have to take part in discussions in a manner open to the rational force of the arguments made.

In the same vein, the three kinds of validity for speech acts would become the criteria for assessing the potential of specific norms for effectiveness in achieving the purposes envisaged by the formulation. The present study has verified whether the presence and rigour of those ethical norms intended to protect socially vulnerable populations that are found in the national normative texts of Latin America correspond to the degree of existence of social vulnerability within each nation (propositional truth) and whether the formulation of the norms that exist is adequate to the sociocultural context (normative rightness). With respect to the norms that define the composition and attributes of ethics review committees, this study has assessed the extent to which they contribute to making the spaces of discussion truly democratic spaces for the practice of

communicative reason, in which all the parties concerned are represented (authenticity of the social actors).

The model is therefore capable of analyzing the two principal axes of the system of social regulation of research: the constitution of spaces of discussion represented by the ethics review committees, and the formulation of national and international norms. Giroux (1997) had already referred to its possible use in planning systems of social regulation in research and Massé & Saint-Arnaud (2003) applied it to decisions of management in public health. However, we have found no previous studies that have methodologically adapted the Habermasian theory to documental analyses for the qualitative evaluation of norms in research ethics.

Methodology:

Two interrelated studies were carried out: a qualitative documental analysis and a prescriptive study. The criteria used for the evaluation of the efficiency potentials of the national norms in operation in Latin American countries and the criteria for the construction of regulatory proposals of the prescriptive study were based on an adaptation of the *claim to validity of the norms* present in Habermas's social theory.

1. Material and Methods

1.2. Procedures for the analysis of documents

1.2.1. The selection of documents: All the national normative documents on ethics in research in operation in Latin American countries were included. The countries in which these documents were in use were identified from data provided by PAHO (2003) and updated to December 2004 using Internet search engines. Eight countries were identified: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Mexico and Venezuela. Because of the differences in politics and socioeconomic situation, and its difference with respect to the international pharmaceutical industry, Cuba was excluded³. The documents analyzed correspond to the data from around only one-third of all the countries in the region; however, the five countries making the most investments in the sectors of research and technological development in the region (Argentina, Brazil, Chile, Mexico and Venezuela) are included in this group. These five countries together are responsible for 90% of all Latin American publications on MEDLINE (Pellegrino, 2000).

³ Documents analyzed:

Argentina: Code of Ethics of the Argentinean Medical Association. Volume III of research and experimentation in humans, 2002.

Brazil: Resolution 196: Directives and norms for research involving human beings, 1996; and addendum 304: Research involving indigenous populations, 2000. Both from the Ministry of Health.

Chile: Technical Norm 57 of the Ministry of Health. Norm for carrying out clinical trials using pharmaceutical products in human beings, 2001.

Colombia: Resolution 008430 of the Ministry of Health. Scientific, technical and administrative norms for health research, 1993.

Costa Rica: Norm 31078-S of the Ministry of Health. Norm for research involving human beings, 2002.

Mexico: Code of Bioethics, Chapter VII. Bioethics in medical research. Secretary of Health, 2002.

Venezuela: Code of Bioethics and Biosafety, Chapter I: Norms for biomedical research in humans, Ministry of Science and Technology, 2002.

1.2.2. Analysis of the fact-norm relationship: The social fact was divided into seven contextual situations considered the principal causes of social vulnerability within the context of Latin American. These are: 1) low capacity for research in the country; 2) the socioeconomic inequalities in the population; 3) low education level of the population; 4) exclusion of the population from healthcare; 5) female gender-related vulnerability; 6) vulnerability related to rural dwelling; and 7) vulnerability related to ethnic diversity ⁴. The presence of these situations was represented by indicators extracted of database of international organisms⁵. To evaluate the potential universalization of the document to direct social facts, in each one of the documents we sought to identify the *national norms* that had been formed for each one of the above situations. These norms were later evaluated with respect to the efficiency potential of their formulations.

⁴ Although today there is an almost universal consensus regarding the non-existence of race in the human species, for historical and social reasons, some authors, particularly in the Americas, use the term *race* for afro-descendants and *ethnic groups* for indigenous peoples (Wade, 2000). It is well-known that both groups are victims of exclusion in practically every region in the world (Torres, 2001;2002). Today, in international biomedical research in Latin America, there is insufficient evidence to state that greater exposure of the *Negro race* is related more to an attitude of discrimination than to the consequences of social exclusion of which they have been victims. On the other hand, the indigenous ethnic groups of the region have been the object of particular interest because of the growth in genetic research.

⁵ Economic Commission for Latin American and Caribbean (ECLAC/ UN); Inter-American Development Bank (IADB); Network on Science and Technology Indicators / Ibero-american and Interamerican. (RICYT); Pan-American Health Organization (PAHO); UNESCO Institute for statistics; United Nations Development Programme (UNDP); World Bank Institute (WBI)

1.2.3. Identification of *national norms*: *National norms* were defined as being the prescriptive propositions ⁶ related to the aforementioned situations that presented totally original or modified formulations of statements contained in the *Guidelines for good clinical practice* (WHO,1995), *Declaration of Helsinki* (WMA, 2000) or in the *CIOMS guidelines* (CIOMS, 2002), capable of changing the specificity or the nature of the actions ordained by these documents. Norms presenting simple repetitions or re-affirmations of the international prescriptions were not considered in the evaluation of the efficiency potential of the formulation. They were, however, quantified for characterization of the normative scope of the document.

1.2.4. Evaluation of the normative scope of the national documents:

The total number of national and international norms present in the documents and their distribution in the three classical normative axes of protection: *obtaining consent*, *minimizing risks* and *maximizing benefits* were reviewed.

1.2.5. Evaluation of the efficiency potential of the formulation of *national norms*: This was directly based on the three criteria adopted for judging the *claim to the validity*. 1. *truth of the proposition* was illustrated using statistical data and sociological

⁶ We considered the concept of norm according to the definition of Von Wright (1983) and Kolakowski (1988), who designated as *normative* only the prescriptive propositions, i.e. those that prescribed a value or action to be followed. The evaluative and descriptive propositions contained in the documents were not considered norms.

indexes (situation indicators) capable of showing the severity of the situation in each country. 2. *normative rightness* (evaluation of rightness of the actions prescribed) presented in this paper was the result of the analysis of three social interactions involved in the compliance with national norms: the coherence between the severity of the situation and the protective purpose of the norm; the coherence between the margin for maneuver left for the recipients of the norm and the necessary rigor for compliance with the finality of protection; and the compatibility between compliance with the national research norm and compliance with the deontologic norms or laws already in existence. If a norm fulfilled the three criteria, it was considered to have *normative rightness*. The third and final criterion, 3. *authenticity of the social actor*, was investigated indirectly from the *authenticity of the groups that constructed the documents*. Three minimum requirements from among the characteristics mentioned in the document on the constitution of the groups responsible for the formulation were considered as being favorable to the authenticity of the actors: interdisciplinarity; political independence; and participation of organized civil society.

1.2.6. Evaluation of the efficiency potential in the application of norms:

Efficiency was considered potentially favorable to the application of norms when the joint presence of four prescriptions existed

among the norms that defined the constitution and the attributes of the ethical review committees : 1) freedom of decision with respect to the administrative authorities; 2) attributes and powers that encompass both public and private institutions; 3) participation of representatives of the general public; and 4) existence of a national accreditation system.

1.2.7. Evaluation of the overall potential of efficiency of the normative documents: This was based on the set of results of the three preceding evaluations. Three levels of the overall efficiency potential of protection were proposed: low, medium or high.

1.3. Description of the prescriptive study

The proposals presented in the study have two origins: the norms listed in the set of documents evaluated for their normative rightness, and the criticism of the principal deficiencies of the documents based on the theory applied and on general information available on the region. According to the theory applied in this study, even when the norm meets the formal validation criteria, it can only really be validated following submission to public space discussion. Therefore, the proposals are not presented as definitive guidelines; rather, they are suggestions on the endpoints that the norms should seek to incorporate and on the general content of the actions to be prescribed with respect to each one of the

surveyed situations that have been directly identified as leading to social vulnerability.

Results:

Results of the analysis of documents

Tables 1-7 present the degree of social vulnerability in each country, the distribution of the *national norms* directed at each situation, and the final result of the evaluation of normative precision corresponding to the *efficiency potential of the formulation of the national norms* that were identified.

The situation that was best dealt with in national norms was the *low capacity for research* (Table 1). Five countries formulated a total of thirteen norms of which eleven have normative rightness. For all the other situations, we found much fewer national norms either with or without normative rightness in the set of documents analyzed. *Socioeconomic inequalities* (Table 2) were dealt with in only three norms with normative rightness and the situations of *low education level*⁷ and *exclusion from healthcare* had even fewer norms, the former (Table 3) having only one and the latter (Table 4) having only two national norms with normative rightness. The situation was similar with respect to the protection of *female gender-related vulnerability* (Table 5) in

⁷ The ideal would be to characterize this situation from data referring to functional illiteracy. According to UNESCO (2004), an individual is functionally literate if he/she is able to use reading, writing and calculations to carry out all the functions in his/her social life. Since the data from all the countries in this study were not comparable, the criteria of absolute illiteracy were used and an estimate of functional illiteracy was made based on the proportion of individuals with more than four years of schooling.

which only two norms with normative rightness were identified, and in relation to the protection of *rural communities* (Table 6) in which only one norm with precision was found. Finally, despite the importance of ethnic diversity in the region, only Brazil had drawn up national norms for the protection of ethnic minority groups (Table 7). This country stood out for having produced a specific document for research involving indigenous peoples, in which we identified 5 prescriptive statements that met our criteria for *national norms* of which three had a positive evaluation for normative rightness. The analysis of the set of documents showed a total of twenty-three *national norms* with normative rightness dealing with the seven situations of social vulnerability that had been identified. However, there was a high degree of inequality in the distribution. Practically half of them were directed at a situation of *low capacity for research*.

Table 8 shows the overall evaluation of the efficiency of the national normative documents. With respect to the quality of government, the index that achieved the best result in the set of countries was that of electoral democracy. In the other indexes, Brazil and Mexico achieved medium levels and only Chile and Costa Rica achieved levels similar to those of developed countries. The normative scope of the documents was similar and there was a significant concentration of norms in the axis of obtaining consent. The exceptions are Brazil, in which the general extent is significantly greater, and Mexico in which the general extent is significantly smaller with only 5 norms dedicated to research in its Code of Bioethics. Only the documents from Brazil and Costa Rica achieved average protection potential. This was due to the quality of

government in the two countries, which was judged medium and good, respectively; to the greater number of national norms that had normative rightness in the documents, and because they were the only countries that fulfilled the four criteria for favorable potential of application. Moreover, Brazil was the only country in which the document presented sufficient information to consider *authenticity* in the commission that formulated it. These two countries failed to achieve a high efficiency potential because the norms were concentrated in a few situations of social vulnerability, reducing the capacity to serve the principle of universalization.

Tables

Country	SITUATION INDICATORS			National norms directly related	With normative rightness
	Source: RICYT				
	Rate of scientific dependence * 2000	Publications in Medline 2002	Full-time investigators 2000		
Argentina	5.2	1 826 (0.34%)	35 015	02	01
Brazil	1.9	5 717 (1.06%)	79 232	02	02
Chile	8.0	681 (0.13%)	6 105	01	01
Colombia	22.5	272 (0.05%)	1 267	00	00
Costa Rica	Data missing	63 (0.01%)	Data missing	05	05
Mexico	29.2	1 332 (0.25%)	25 710	00	00
Venezuela	25.8	323 (0.06%)	4, 668	03	02
Table 1 – Norms directed at the situation of low research capacity					Total = 11
* The rate of scientific dependency is the ratio between the number of patents registered by non-residents and the number of patents registered by residents.					

SITUATION INDICATORS						
Source: ECLAC, 2002						
Country	Total number of individuals below poverty line	Total number of individuals below indigence line	Disparity in income between the 20% richest and the 20% poorest	Participation in the consumption of goods by the 20% richest and the 20% poorest	National norms directly related	With normative rightness
Argentina	15.15 million	6.82 million	18.1 times	56.4 % 3.1 %	00	00
Brazil	45.49 million	22.65 million	21.1 times	54.1 % 2.8 %	01	01
Chile	3.09 million	0.86 million	18.7 times	62.2 % 3.3 %	00	00
Colombia	22.06 million	10.31 million	22.9 times	61.8 % 2.7 %	00	01
Costa Rica	0.81 million	0.32 million	12.3 times	51.5 % 4.2 %	03	02
Mexico	39.79 million	12.73 million	19.3 times	59.1 % 3.1 %	01	00
Venezuela	12.19 million	5.57 million	17.9 times	53.4 % 3.0 %	00	00

Table 2– National norms directed at the situation of socioeconomic inequalities.

Total = 03

SITUATION INDICATORS				
Source: UNESCO, 2002				
	Percentage of economically active individuals of 15 years of age or more who are illiterate	Percentage of economically active individuals of 15 years of age or more with 0-5 years of schooling	National norms directly related	With normative rightness
Argentina	3%	7.2%	00	00
Brazil	13.8%	36.7%	01	01
Chile	4.3%	8.8%	01	00
Colombia	7.9%	29.6%	02	01
Costa Rica	4.2%	10.1%	00	00
Mexico	9.5%	14.7%	00	00
Venezuela	6.9 %	17.1%	00	00

Table 3 – National norms directed at the situation of low education level of the population

Total = 01

Country	SITUATION INDICATORS		National norms directly related	With normative rightness
	Total number of individuals without social security Source: PAHO, 1997	Estimate of the total number of individuals with no access to 20 basic medications Source: UNPD, 2002		
Argentina	14.25 million	Between 7.69 and 18.32 million	00	00
Brazil	31.92 million	More than 40 million	00	00
Chile	1.84 million	Between 0.90 and 3.00 million	01	00
Colombia	3.43 million	Between 2.63 and 8.77 million	02	01
Costa Rica	0.53 million	Up to 0.2 million	01	01
Mexico	46.48 million	Between 6.06 and 28.02 million	00	00
Venezuela	13.98 million	Between 1.50 and 5.01 million	00	00
Table 4– Norms directed at the situation of exclusion to healthcare				Total = 02

Country	SITUATION INDICATORS		National norms directly related	With normative rightness
	Percentage of individuals of 15 years of age or more with no income, in urban areas, according to gender (Men / Women)	Equivalence of income of women related to income of men in urban areas		
Argentina	M 25.4 % W 44.6%	59%	00	00
Brazil	M 18.8 % W 40.5 %	60%	00	00
Chile	M 22.6 % W 46.5 %	61%	00	00
Colombia	M 24.4 % W 45.3 %	62%	01	01
Costa Rica	M 19.2% W 44.7%	75%	01	01
Mexico	M 19.0 % W 30.6 %	63%	00	00
Venezuela	M 24.1% W 48.2%	76%	00	00
Table 5 – Norms directed at social vulnerability related to gender				Total = 02

Country	SITUATION INDICATORS		National norms directly related	With normative rightness
	Percentage of the rural population below poverty line Source: ECLAC, 2002	Total number of individuals who have no geographic access to healthcare. Source: PAHO, 1997		
Argentina	No data	1.76 million	00	00
Brazil	85.2%	45.43 million	01	00
Chile	23.8%	0.43 million	01	00
Colombia	61.9%	7.32 million	02	01
Costa Rica	24.3%	0.71 million	00	00
Mexico	51.2%	6.38 million	00	00
Venezuela	55.6%	3.87 million	00	00

Table 6— National norms directed at social vulnerability related to rural dwelling.

Total = 01

Country	SITUATION INDICATORS		National norms directly related	With normative rightness
	Source: IADB, 1997 Size of the Indian Population	Percentage of indigenous ethnic groups in the total population		
Argentina	372 996	1.10%	00	00
Brazil	254 433	0.46%	00	00
Chile	989 745	7.06%	00	00
Colombia	620 052	1.74%	00	00
Costa Rica	24 300	0.75%	00	00
Mexico	6 701 668	0.70%	00	00
Venezuela	315 815	1.48%	00	00

Table 7 – Norms directed at situation of ethnic diversity

Total = 03

Table 8

	Political Context: Quality of Government Source: ECLAC 2002; World Bank, 2002				Evaluation of the Normative scope (total number of norms per axis)				Potential for efficiency in the formulation of norms				Potential of the Application (Constitution of the Committees)				Global Evaluation of the Potential for Efficacy
	I.E.D. * (0-100)	I.P.S. ** (0-100)	I.G.E. *** (0-100)	I.C.C. **** (0-100)	Obtaining Consent	Min. Risk	Max. Benefit	Total	National Norms	With normative rigour	Total number of situations	Authenticity of the groups	Freedom of Decision	Private and Public Institutions	Public Represent.	Accreditation System	
Argentina	0.99	23.8	37.6	27.8	15	08	06	29	02	01	01	No	Yes	No	Yes	No	Low
Brazil	1.00	48.1	50.0	56.7	18	11	07	36	11	06	03	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Medium
Chile	0.75	85.9	86.6	90.7	13	09	04	26	04	01	01	No	No	Yes	Yes	Yes	Low
Colombia	0.57	04.9	45.4	38.7	18	08	03	29	07	04	04	No	No	Yes	No	No	Low
Costa Rica	1.00	86.5	66.5	79.4	10	10	07	27	10	09	04	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Medium
Mexico	0.80	50.8	61.9	52.1	05	00	00	05	01	00	00	No	No	Yes	No	No	Low
Venezuela	0.97	17.3	10.3	18.6	13	06	06	25	04	02	01	No	No	No	No	No	Low

* Index of electoral Democracy; ** Index of Political Stability; ***Index of Governmental Efficacy; ****Index of Corruption Control

Result of the prescriptive study

All the national norms with normative rightness found in the set of documents were used in the prescriptive study. However, the objectives and the content of the actions in this study are not presented in the form in which they are found in these norms. They have been adjusted and are mixed with the original study proposals, based on the criticism of the deficiencies identified.

Situation of vulnerability to be regulated	Objective of the Norm or Measure	Contents of the actions included in the norms and measures
1. Low capacity for research	1.1 Adequacy to national priorities and national protection in special areas.	a) Creation of reference ethics committees b) Definition of five special risk areas in which the projects need to be approved by the reference committees: 1 research with foreign coordination; 2 clinical trials for new drugs; 3 research in genetics, human reproduction and involving embryonic cells; 4 research involving questions of biosafety;; 5 research studies involving specific ethnic groups; c) Integration of the system of research norm with the policies for promoting health and health surveillance. d) Classification of foreign projects in accordance with national research priorities.
	1.2 Sustaining and operating the normative system	a) Setting taxes for carrying out foreign research projects that are not part of national priorities. b) Use of funds from taxes to maintain the systems of social norm of research.

	1.3 Protection of national institutions	a) Setting contribution for autonomy in research for the national institutions (transferal of know-how and/or equipment).
	1.4 Protection of national investigators	a) Setting contribution to qualify national investigators. b) Recognition as co-author in publications. c) Access to all the data
2. Socioeconomic differences	2.1 Protection against induction to participation due to socioeconomic disadvantage	a) Prohibition of payments or other material advantages used to induce participation. b) Clear criteria to differentiate reimbursement of costs from payment for participation.
	2.2 Protection against injustice in the social distribution of risks and benefits.	a) Requirement that the socioeconomic characteristics of the groups enrolled to the study be similar to those of the community of which the group is a part. b) Prohibit the use of double-standards for the use of placebo based on social reasons. c) Planning measures to guarantee access to communication, transportation and quality care for all subjects enrolled. d) Predetermined insurance payments in case of compensation for death or disability. e) Presentation of planned continuous guarantee of the benefit to the research subject including the time, the form and the source of the financing. f) Prohibition of any payment to the investigator that is linked to the number of subjects recruited.
3.Low education level	3.1 Protection against the ease of recruitment based on low education level.	a) Carry out functional illiteracy tests ⁸ for all research subjects with 0-6 years of schooling so that the requested procedures may be suitably adapted.

⁸ Tests of functional illiteracy are simple and rapid, and can be made by asking the individual to read a short text, such as a cake recipe or a sign, and then transmit orally what he/she understood.

	3.2 Protection of the self-determination of subjects and groups that are functionally illiterate.	<p>a) Require a witness, chosen by the subject, for all those who have a negative functional literacy test.</p> <p>b) Group discussion formed with the potential participants during the process of obtaining consent, whenever the right to privacy permits.</p> <p>c) Allow time for reflection and for the subject to consult others.</p>
4. Exclusion from healthcare	4.1 Protection against inducing participation because of lack of other healthcare facilities.	<p>a) Explanation of the difference between healthcare and a research study (group discussion).</p> <p>b) Do not include healthcare unrelated to the research results in calculating the risk-benefit ratio.</p>
	4.2 Protection of the right to quality care for any possible harm occurring as a result of participation	<p>a) Private insurance for the treatment of any harm resulting from studies not related to national priorities.</p> <p>b) Permission to use the Social Security system for the care of patients in studies related to national health priorities.</p> <p>c) Proven adequacy of the medical care offered to the degree of risk involved.</p>
5. Female gender- related vulnerability	5.1 Mother-child protection	<p>a) Special rationale for studies in women of reproductive age using drugs that carry a risk of fetal malformation, in countries in which abortion is a crime.</p> <p>b) Short, medium and long-term clinical surveillance of mother and child in studies on pregnancy.</p>
	5.2 Protection against injustice in the distribution of risks and benefits between genders.	<p>a) Requirement for a gender distribution in the study sample similar to that of the general population.</p> <p>b) Special rationale for the exclusion of women from the research study.</p>
	5.3 Protection against inducement based on the disadvantageous social condition of females.	<p>a) Prohibit the offer of material benefits to children as a way of stimulating the woman to participate.</p> <p>b) Use group information procedures whenever there is no question of privacy involved.</p>

6. Vulnerability related to rural dwelling	6.1 Protection against injustice in the distribution of risks and benefits in studies involving rural populations.	a) Rigorous demonstration that the benefits of the study are specifically directed at the community; b) Requirement that the socioeconomic characteristics of the groups recruited are similar to those of the local community; c) Demonstration of the plan to adapt clinical surveillance and medical care to the risks involved.
	6.2 Adaptation of the process for obtaining consent to the cultural diversity of rural populations.	a) Use of a mediator trusted by the community in the procedures of providing information on the study; b) Use community meetings to provide explanations regarding the study;
7. Vulnerability related to ethnic diversity.	7.1 Protection of the interests of racial and indigenous communities.	a) Prove that the distribution of the ethnic groups recruited is similar to that of the population in which the study is being carried out; b) Show that the indigenous communities agree that the study is in their interests; c) Prohibit the substitution of leadership consent for individual consent; d) Specialists in the communities involved should be consulted in the planning phase of the study.
	7.2 Protection of the cultural, biological and environmental heritage of the groups.	a) Demonstration that participation in the study does not offend traditions and beliefs of the communities. b) Prohibit any and all patenting of biological material. c) Demonstration that studies involving Indians' environmental reservation is in accordance with the interests of the communities.
	7.3 Special protection for groups that are isolated from civilization.	a) Determination that simple scientific curiosity with respect to the behavior and culture of these groups does not justify the biological and cultural risks involved in contact. b) Require rigorous proof of the expected benefits.

Discussion and Conclusions:

The normative documents of the region failed to show national or regional identity in research ethics. Although the context of the region requires special attention to the procedures of minimizing risks and distributing benefits, the documents presented a much greater normative scope within the normative axis of obtaining consent (Table 9). These data corroborate the evidence found in the analysis of the *fact-norm relationship* that the methods used in the procedures for formulating and selecting the rules by the relevant committees privileged principally the international normative traditions rather than the specific needs for protection of the socially vulnerable populations. Even when we consider the documents from countries in which more national norms were drawn up, such as Brazil, Colombia and Costa Rica, or when we refer to the situations generally described in the literature as bearing risks in particular research studies, such as female gender vulnerability, the vulnerability of rural communities or of ethnically diverse groups, it was not possible to identify any relationship between the severity of the situation and the quantity or quality of the national norms that had been drawn up. Moreover, the concentrated significance of the *national norms* with normative rightness dealing with the situation of *low capacity for research* may have been a reflection of the lack of interdisciplinarity, as evaluation of the criteria of *authenticity of the committees* revealed, and this may have resulted in the groups of formulation giving greater emphasis to the situation more directly related to the interests of the investigators and the healthcare workers.

The indicators of governmental quality indicate the need to develop national normative mechanisms for research that would have greater independence from the political alternations of the region and that would reinforce the participation of organized civil society in these mechanisms. Although the documents from only two countries obtained an evaluation of *medium efficiency potential* and all the others were evaluated as having *low potential*, it should be emphasized that if all the norms evaluated as having normative rightness were part of one single document, all the situations of social vulnerability would have been contemplated and the latter, consequently, would have an efficiency potential much higher than any one of the national documents individually, demonstrating the usefulness to the region of an exchange of normative experiences among countries. We believe that the normative proposals presented in the prescriptive study of this paper (Table 8) may contribute towards the formation of normative research systems that would be more adequate to the Latin American context.

It should be recognized, however, that the formulation of norms is not, in itself, in practice, capable of promoting real protection. The creation and maintenance of institutional, regional and national committees capable of both methodological and ethical evaluation of context, undoubtedly fulfills a function that is more important to protection. The norms are, however, fundamental in defining ethical boundaries by which it becomes easier for society to identify the deviations. The recognition of the importance of this normative dimension would appear to be the reason for the persistent debates regarding the revision and elaboration of international normative documents. Therefore, the results of this study are not intended to measure the real level of protection that is offered in Latin American research, but they do reveal the normative fragility of the regional

documents and, together with the information that is available on the deficiency of the ethics review committees, suggest a less than minimum current expectation of protection. More broad-reaching and rigorous studies to evaluate the quality of the work carried out by the institutional committees are necessary in order to obtain a true estimate and not merely a potential estimate of the protection offered.

The method used in the documental analysis of this study presents an inevitable character of interpretive subjectivity, particularly with respect to the choice of *situation indicators*, identification of *national norms* and evaluation of their *normative rightness*. However, these limitations do not appear to be sufficiently important to invalidate the relevance of these results in demonstrating the lack of relationship between norm and contextual reality in the national documents on ethics in Latin American research. A more extensive interdisciplinary debate, however, would appear to be necessary to reach a final definition of the best and most practical indicators of situations of vulnerability, in order to construct an evaluation scale of social vulnerability in developing countries. This scale could be extremely useful both for investigators to adjust international research activities to local contexts and for ethics committees in sponsoring and host countries to evaluate these adjustments.

The current trend towards discrete economic recovery, strengthening democratic institutions and dialogue between the countries of Latin America on tightening commercial and cultural links, permits us to believe in the possibility of short or medium-term agreements with a view to a joint formulation of a new normative document containing the official ethics directives for biomedical research in the region, which

would serve as a base model for the later revision and formulation of national documents. Likewise, this agreement could include the creation and maintenance of reference ethics review committees comprised of highly competent members and with accreditation systems provided by international, non-governmental organizations such as UNESCO or the Pan American Health Organization. They would be distributed by country, province or sub-region, depending on the volume of research carried out, and would have the responsibility of evaluating projects in areas that implied greater risks to society or more controversial ethnic conflicts (as described in the first item of the prescriptive study of this paper, based on the Brazilian norms). The other areas of research would continue to have their protocols evaluated by the usual institutional ethics committees.

Habermas's normative theory has been shown to provide a great contribution to the planning of systems of social regulation in research. It includes intercultural dialogues that are necessary for establishing measures of protection, strengthens the participation of civil society in the decisions that would affect the safety of society, and establishes practical criteria for testing the validity and foundation of norms. Moreover, his comprehensive critical theory of society with respect to the role currently played by technology and science and the power games around the economical, political and legal systems, permits greater depth in the debates on the ethical conflicts involved in international research and greater cognitive domain on the complexity and diversity of social interactions involving the compliance of ethical norms in research in the various regions of the planet. Therefore, it constitutes an interesting alternative to the contractualistic models of neoliberal inspiration that are currently hegemonic in planning these systems. The *communicative rationality*, when adopted by national and

institutional research ethics committees, prepares them better to oppose studies carried out in human beings that are driven by a rationality that is purely instrumental and economical, and which is principally responsible for the exploitation of socially vulnerable populations in the different geographical regions of the planet.

References:

- Ahmad, K. (2003). Developing countries need effective ethics review committees. *Lancet*; 362, 627.
- Alleyne, G., Castilo-Salgado, C., Schneider, M., Loyola, E. & Vidaurre M. (2002). Overview of social inequalities in health in the region of the Americas, using various methodological approaches. *Pan American Journal of Public Health*; 12(6), 388-397
- Benatar, S. (1998a). Global disparities in health and human rights : a critical commentary. *American Journal of Public Health*; 88(2), 295-300.
- Benatar, S. (1998b). Imperialism, research ethics and global health. *Journal of Medical Ethics*; 24, 221-222.
- Benatar, S. (2002). Reflections and recommendations on research ethics in developing countries. *Social Science & Medicine*; 54 (7), 1131-1141.
- Begun, H. (2001). Poverty and health ethics in developing countries. *Bioethics*; 15(1), 50-56.
- Brower, V. (1997). Vulnerables groups at risk from «commercial» ethical review boards. *Nature Medicine*; 3(7), 705.
- Butler, D. (2000). Call for North/South code of research ethics. *Nature*; 406, 337
Available in: <http://www.nature.com>
- Califf, R., Morse, M., Wittes, J., Goodman, S., Nelson, D., DeMets, D., Iafrate, R. & Sugarman, J. (2003). Toward protecting the safety of participants in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*; 24, 256-271.

CEADARC - Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. (2002). *Science*; 298 (5601), 2133-34.

CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Available in: http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002_blurb.htm

Cohen, M. (2003). Lationoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Revista Argentina de Cardiología*; 71(1), 6-15.

De Jesus Mari, J., Lozano, J. & Duley, J. (1997). Erasing the global divide in health research. *British Medical Journal*; 314, 390.

Del Río, C. (1998). Is Ethical Research Feasible in Developed and Developing Countries? *Bioethics*; 12(4), 328-30.

Dickens, B. & Cook, R. (2002). Challenges of ethical research in resource-poor settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*; 80, 79-86.

ECLAC – Economic Commission for Latin American and Caribbean. (2003). *Social Panorama of Latin America*. Available in: <http://www.eclac.cl/default.asp?idioma=IN>

Emanuel, E. & Steiner, J. (1995). Institutional conflict of interest. *New England Journal of Medicine*, 332(4); 262-267.

Emanuel, E., Wendler, D & C. Grady. (2000). What makes clinical research ethical? *Journal of American Medical Association*; 283(20), 2701-2711

Gambia Gouvernement/Medical Research Council Joint Ethical Comitee. (1998). Ethical issues facing medical research in developing countries. *Lancet*; 351, 286-287

Giroux, G. (1997). *La demande sociale d'Éthique: autorégulation ou hétérorégulation* in Giroux, G. (ed) *La pratique sociale de l'éthique*. Bellarmin, Montréal, p. 27-47.

Glancszpigel, D. (2003). Clinical Trials in Latin America. *Applied Clinical Trials*. Available in: <http://www.actamagazine.com/appliedclinicaltrials/content>

IADB - Inter-American Development Bank (1997). Indigenous Peoples and Development in Latin America. Available in: <http://www.iadb.org/>

Josefson, D. (2000). University must tell patients that they were research «guinea pigs». *British Medical Journal*; 321, 1487.

Habermas, J. (1986). *The Theory of Communicative Action*, Vol. 1, *Reason and the Rationalization of Society*, McCarthy, T. (Trad.) London: Beacon Press

Habermas, J. (1987). *The Theory of Communicative Action*, Vol. 2, *Lifeworld and System: A Critique of Functionalist Reason*, McCarthy, T. (Trad.) London: Beacon Press

Habermas, J. (1990). *Moral Consciousness and Communicative Action*, Lenhardt, C. and Weber, S.(Trad.) Cambridge: MIT Press

Habermas, J. (1999). *De l'éthique de la discussion*, Hunyadi, M. (Trad.) Paris: Flammarion

Kant, I. (1785/1998). *Groundwork of the Metaphysics of Morals*, Gregor, M. (Trad.) Cambridge: Cambridge University Press

Kelch, R. (2002). Maintaining the public trust in clinical research. *New England Journal of Medicine*; 346(4), 285-287.

Kiksberg, B. (2000). The social setting in Latin America and the Caribbean. *Pan American Journal of Public Health*; 8(1/2), 105-111.

Kolakowski, L. (1988). *Normes qui commandent, normes qui décrivent*. In *Normes et Déviations XXXI^{es} Rencontres Internationales de Genève*. Genève. p 15-47.

Larkin, M. (1999). Clinical Trials: What price progress? *Lancet*; 345 (9189) , 1534.

Latin Trials - The Latin American CRO (2004). *Why Latin America?* Available in: <http://www.latintrials.com/why.htm>

London, L. (2002). Ethical Oversight of public health research : Can rules and IRBs make a difference in developing countries? *American Journal of Public Health Association*; 92(7), 1079-1084.

Luna, F. (1999). Corruption and research. *Bioethics*; 13(3/4), 262-271.

Lurie P. & Wolfe, S. (1997). Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *New England Journal of Medicine*; 337, 853-856.

Macaulay, A., Delormier, T., McComber, A., Cross, E., Potvin, L., Paradis, G et al.(1998). Participatory research with native community of Kahnawake creates innovative code of research ethics. *Canadian Journal of Public Health*; 89 (2): 105 - 108

Macklin, R. (2003a). Bioethics, vulnerability and protection. *Bioethics*; 17(5-6), 271-286.

Macklin, R (2003b). Investigación colaborativa internacional: acontecimientos recientes. In PAHO *Pautas Éticas de investigación en sujetos humanos*. Available in: <http://www.bioetica.ops-oms.org>

McNeill, P. (1997). A reponse to Wilkinson and Moore. Paying people to participate in research : why not? *Bioethics* ; 5(1), 390-396.

Massé, R. & Saint-Arnaud, J (2003). *L'Éthique de la discussion appliquée à la santé publique* in *Éthique et Santé Publique*. Quebec, Les presses de l'Université de Laval. p 165-207.

Moreno, J., Caplan, A., Wolpe, P. & Members of the project on informed consent, human research ethics group. (1998). *Journal of American Medical Association*; 280(22), 1951-1958.

Mudur, G. (2001a). Indian doctors defend «unethical» anticancer drug trial. *British Medical Journal*; 323, 299.

Mudur, G. (2001b). Indian health officials probe use of «unapproved» treatment. *British Medical Journal*; 322, 1142

NBAC-National Bioethics Advisory Commission. (2002). *Clinical trials in developing countries*. Whashington. Available in: <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>.

NCB - Nuffield Council on Bioethics. (2002). The ethics of the research related to healthcare in developing countries. Available in: http://www.nuffieldbioethics.org/publications/pp_0000000008.asp

PAHO/WHO (2003). Ethics, Training, and Legislation. Whashington. Available in: <http://www.bioetica.ops-oms.org>

Pellegrini Filho, A. (2000). Science for health : Notes on the organization of scientific activity for the development of health in Latin America and the Caribbean. *Pan American Journal of Public Health*; 7(5), 345-349.

PIEIBP - Programa Internacional de Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial. – PAHO (2004). *Los comités de evaluación ética y científica de la investigación en seres humanos en los países latinoamericanos y el Caribe : Una propuesta para su desarrollo*. Available in <http://www.bioetica.ops-oms.org>

RICYT – Network on Science and Technology Indicators / Ibero-american and Interamerican.(2003). Available in: <http://www.science.oas.org/ricyt/default.asp?Idioma=ENG>

Rivera, R. & Ezcurra, E. (2001). Composition and operation of selected research ethics review committes in Latin America. *IRB: Ethics & Human Research*; 23(5), 9-12.

Rosemberg, H. & Andersson, B. (2000). Rethinking social protection in health in Latin America and Caribbean. *Pan American Journal of Public Health*; 8(1/2), 118-125.

Rosemberg, H & Peña, M . (2000). Dimensions of exclusion from social protection in health in Latin America and the Caribbean. in PAHO. *The year 2000 International Research Conference on Social Security*, Helsinki.

Schüklenk, U. (2000). Protecting the vulnerable : testing times for clinical research ethics *Social Science & Medicine*; 51(6), 969-77.

Schüklenk, U. & Ashcroft, R. (2000). International research ethics. *Bioethics*; 14 (2), 158-172.

Singer P. et Benatar S. (2001). Beyond Helsinki : a vision for global health ethics. *British Medical Journal*; 322, 747-748.

Sithi-amorn, C. & Somronthong, R (2000). Strengthening health research capacity in developing countries : a critical element for achieving health equity. *British Medical Journal*; 321, 813-815.

Tully, J., Ninis, N., Booy, R. & Viner, R. (2000). The new system of review by multicentre research ethics committees: prospective study. *British Medical Journal*; 320, 1179-1182.

UNDP - United Nations Development Programme (2002). *La Democracia en América Latina*. Available in: <http://hdr.undp.org>

UNESCO – Institute for statistics (2002). Available in :
http://www.uis.unesco.org/ev.php?ID=5014_201&ID2=DO_TOPIC

Vélasquez, G. (1999). Pharmacoeconomics : scientific assessment or commercial strategy. *Panamerican Journal of Public Health*; 5(1), 54-57.

Vieira, C. (2002). Globalisation, international trade, and health equity. *Pan American Journal of Public Health*; 11(5/6), 425-429.

Von Wright, G. (1983). *The foundation of norms and normative statements*. In Von Wright, G. *Practical reason*, Cornell University Press, Ithaca.

Wade, P. (2000). *Raza y etnicidad en Latinoamérica*. Edición Abyayala, Quito.

White, F. (2002). Capacity-building for health research in developing countries : a manager's approach. *Panamerican Journal of Health Public*; 12(3), 165-172.

Wise, J. (2001). Pfiser accused of testing new drug without ethical approval. *British Medical Journal*; 322, 194

WHO - World Health Organization. (1995). *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*. Technical Report Series, No 850.

Available in:

<http://www.who.int/medicines/library/par/ggcp/GCPGuidePharmatrials.pdf>

WMA - World Medical Association (2000). Declaration of Helsinki, Ethical principles for medical research involving human subjects. Available in: <http://www.wma.net>

WBI – World Bank Institute. (2002). Governance Indicators. Available in:

<http://www.worldbank.org/wbi/governance/govdata/>

Wolffers, I., Adjei, S. & Drift, R. (1998). Health research in the tropics. *Lancet*; 351, 1652-1654

Zion D., Gilliam L. & Loff B. (2000). The Declaration of Helsinki, CIOMS, and the ethics of research on vulnerable populations. *Nature Medicine*; 6(6), 615-617.

Zumla, A. & Costello, A. (2002). Ethics of healthcare research in developing countries. *Journal of the royal society of medicine*; 95(6), 275-276.

Minimizing risk in clinical research in Latin America

Abstract

This paper reviews the norms present in seven of the eight national regulatory documents on ethics in research currently in use in Latin America and evaluates the adequacy of these documents to the local requirements for the minimization and fair distribution of risks and benefits in research. The authors define risk in research as a factor that is dependent on the lifestyle structure determined by socioeconomic and cultural circumstances, and take the lifestyles of the different social strata and communities of the large cities in Latin America as a model. The group of documents analyzed was shown to be very incomplete with respect to the presence of norms related to these objectives and to the formulation of alterations aimed at adapting them to local contexts. The results suggest a need to revise the national documents that have been analyzed in this study.

Key words: research ethics; Latin America; social vulnerability; developing countries; bioethics; risk.

Introduction:

Risk can be defined as the set of all the possibilities that an undesirable event has of provoking harm and the magnitude and frequency of these possibilities^{1,2}. There is a consensus on the principle that knowledge of the risks involved is of fundamental significance in conducting the ethical assessment of clinical research. However, in research ethics, risk is not an absolute factor, but a relativized one, whether in relation to the expected benefit of the research within the well-known model of risk-benefit ratio³, or in comparison with the risks involved in routine daily activities or in standard therapies, as defined by the concept of *minimal risk*^{4,5}. For this reason, establishing whether a risk is ethically acceptable is far from being a consensus, a task that is made even more difficult when populations that are socially and culturally very different are involved as a result of the process of internationalization that clinical research has undergone in recent decades.

The concept of *social vulnerability* has become very important in the theories of risk. In disciplines such as sociology, geopolitics and public health, it defines the degree of self-risk of any given individual, community or social stratum as a result of socioeconomic or cultural circumstances⁶. The undesirable event that could potentially cause harm may be physical, as in the case of natural disasters or nuclear accidents^{7,8}; social, as in the case of criminality⁹, or may occur as a result of the interaction of physical, biological or social events such as epidemics, mental disease or hunger^{10,11,12}. The United Nations, for example, has defended the adaptation of studies to the methodology

of *Vulnerability Analysis and Mapping* as a way of improving the scheduling of actions to combat hunger in the planet ¹³. Despite the great diversity that exists in the study of social vulnerability, it would appear to be ultimately defined by the lifestyle structure of individuals and communities ¹⁴ and according to Cutter et al. ¹⁵ a consensus seems to have been reached regarding the factors that define it. These factors are: the lack of resources such as income, information, knowledge and technology; lack of access to political power and other types of social representation; a highly restricted network of social contacts; diversity of beliefs and customs with respect to the majority; extremes of age and physical deficiencies.

In research ethics the concept of social vulnerability was initially associated to the inability to give consent because of immaturity or physical or mental disorders. This concept led to concentrated efforts to provide protection to subjects during the procedure for obtaining informed consent. However, the increasing involvement of populations of developing nations in clinical studies conducted by international pharmaceutical companies and the publication of a series of papers demonstrating possible irregularities during the procedure for obtaining consent^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22} contributed towards increasing the importance of the procedures of minimization and fair social distribution of risks and benefits, in defining the ethical validity of researches and in approximating the concept of *social vulnerability* used in research ethics in the other aforementioned disciplines. This transformation in the concepts and in the definition of the roles played by the levels of risk and social vulnerability involved in

clinical research has been marked in recent years by a much broader discussion on the protection of vulnerable populations and communities.

In developing countries, the emphasis began to be on adapting normative instruments in research to local contexts, both in official documents and in the literature, as one of the fundamental elements to offer efficient protection to socially vulnerable populations^{23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}. The refinement of discussions in the scientific literature and the experiences of ethics review committees over the past three decades have led to improved proposals for risk minimization procedures in clinical research^{31, 32, 33, 34, 35}. Among these proposals, the principal ones include: 1) methods of calculation of risk assessment; 2) appropriate selection of research subjects; 3) clinical monitoring of participants, including procedures for emergency intervention; and 4) an effective communication network between participants and the research group. These procedures, however, have been shown to be highly sensitive to influences resulting from the diversity of contexts in developing countries, and this aspect has not been discussed in depth in the literature.

The majority of the Latin American countries have contextual characteristics that differ considerably from those of countries with more primary levels of development. The lifestyles of the different social strata and communities that live side by side in the large cities interact in an environment marked by the greatest degree of social inequality on the planet³⁶. The highest social strata have access to technology and consumer products available in any large city of the developed world, and they live in

luxury apartments and condominiums that stand just a few kilometers from urban agglomerations marked by the most severe poverty.

Geopolitical and sociological research studies show that, in Latin America, the rural exodus that occurred in the second half of the twentieth century brought large populations to urban centres which were not designed for receiving them. These populations were thus ghettoized on the slopes, mountains, and valleys surrounding the cities; access to urban amenities such as water purification, transport and communication systems was accordingly very difficult and living conditions were extremely poor ^{37, 38, 39}. This exodus is also viewed as one of the key factors responsible for the increase in unemployment and criminality rates in the urban centres of South America ^{40, 41}. Moreover, the national health services are faced with serious difficulties in providing adequate healthcare, given the difficulties that exist in recruiting, training and supporting specialized health professionals ⁴².

The calculation of risks assessment is often made purely on the basis of scientific information with respect to the clinical characteristics and organic effects of the substance, already established from previous studies in non-human animals and healthy humans. This calculation does not usually take the structure of lifestyle of the individuals involved in the study into consideration, and the risk calculations presented by the protocol may not, therefore, represent the real risks involved in participation. For example, the control of the magnitude of any given harm depends on the technical quality of the equipment and health professionals available and on the

speed of transfer to an emergency unit, and this factor must be taken into consideration. Likewise, an emergency telephone contact number in case of a serious adverse event ensures that participants are able to discontinue their use of the test drug immediately, thereby reducing the frequency of occurrence of the harm. When subjects living in the outskirts of the large cities of Latin America are included in a clinical trial, the simple reference in the protocols of a unit responsible for the care of subjects and the availability of a 24-hour telephone line are insufficient measures for minimizing risk, since the capacity of this unit to deal with emergency therapeutic intervention must be guaranteed and conditions for the transfer and communication of subjects must be assured and adapted to the structure of their lifestyles.

Likewise, the appropriate selection of subjects within a context of social inequalities requires special measures. First, a favorable risk/benefit ratio must be guaranteed within the group that is being recruited and not in relation to society as a whole. In other words, the group that will be submitted to the research risks should be representative of the sector of society to whom the benefits are directed, which may be particularly difficult to verify when the subjects and the socially vulnerable communities are dispersed within large urban concentrations. In addition, subject selection must not permit procedures that may endanger the safety of participants within the contexts of inequality, such as linking the payment of investigators to the number of subjects recruited or financially inducing subjects to participate. The former involves a conflict of interest that could lead the investigator to reduce the requirements of the selection process; the latter, in the context of high levels of

unemployment and social exclusion, could trigger a trend towards converting the role of research subject into a profession. This could lead subjects to omit information about their health or any adverse events that could result in their exclusion from the study, thereby increasing the risks and resulting in technical problems that may bring the validity of findings into question.

Various publications, both in scientific journals and in the lay-press, have mentioned the fragility of the systems of social regulation in research in Latin America^{43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51}. A survey carried out by the PAHO Regional Program of Bioethics⁵² produced a list of Latin American countries that in recent years had created normative documents for ethics in research.

The principal objectives of the present study were to investigate the adequacy of the norms defined in these documents to the local requirements for the minimization and fair distribution of risks and benefits in research, and to suggest changes to these norms and procedures that could increase the protection established by the national documents in Latin America.

Methodology

The documents from seven Latin American countries were analyzed, representing all the documents in current use except those from Cuba which, due to the contextual differences was excluded from the study. The sources for identification of the

documents were: the survey produced by the Bioethics Program of the Pan American Health Organization in 2003 ⁵³ and internet searches with a cut-off date of December 2004. Only guidelines and regulations dealing with ethics were considered for this analysis. Texts on law were not included. The list of documents analyzed is as follows:

Argentina: *Ethical Code of the Argentinean Medical Association. Volume III on human research and experimentation*, 2002.

Brazil: Resolution 196/96 *Guidelines and norms for research involving human beings*, and Additive Resolution 251, both of the Ministry of Health.

Chile: Technical norm 57 of the Ministry of Health. *Regulation for carrying out clinical trials on the use of pharmaceutical products in human beings*, 2001.

Colombia: Resolution 008430 of the Ministry of Health. *Scientific, technical and administrative norms for research in health*, 1993.

Costa Rica: Regulation 31078-S of the Ministry of Health. *Regulation for studies involving human beings*, 2002.

México: *Code of Bioethics, Chapter VII, Bioethics in health research*. Department of Health, 2002.

Venezuela: *Code of Bioethics and Biosafety. Chapter I. Norms for biomedical research involving humans*. Ministry of Science and Technology, 2002.

Three international documents were used to construct the analysis grid: the *Guidelines for good clinical practice* ⁵⁴, the *Declaration of Helsinki* ⁵⁵ and *The Guidelines of the CIOMS* ⁵⁶. The categories of prescriptive statements, directly or indirectly involved in

the minimization of risks, were identified and from these categories, those directly influenced by the life conditions of the groups submitted to the research were selected. Categories less influenced by local contexts, such as *requirement of previous animal studies* or regarding *strict methodology in the development of the project* were not considered. Fourteen final statement categories were used in the construction of the analysis grid. The presence or absence of these statement categories in the documents that were analyzed was registered as follows: when the statement present in the national document only reaffirmed or repeated the statement contained in the international documents and when the prescribed action was defined with the same degree of generalization, it was designated SP (*simple presence*); when it was possible to identify alterations to the prescribed actions, indicating an attempt to adapt the document to the local context, it was designated as PCM (*present with contextual modification*); and finally, when the statement category was absent, it was designated AD (*absent in the document*).

Results

Figure 1 shows the fourteen categories of statements selected and the result of the application of the analysis grade in the seven documents analyzed. Figure 2 lists the alterations formulated by the countries, the statement category to which they belong and their identification in the respective country documents.

Figure 1 – Presence of prescriptive statements aimed at minimizing risks

	Argentina	Brazil	Chile	Colombia	Costa Rica	Mexico	Venezuela
Categories of Prescription							
a) Information given to the subjects: risks implied	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SP
b) Information given to the subjects: medical care	AD	SP	SP	SP	AD	SP	AD
c) Calculations of risks implied	SP	SP	SP	SP	SP	AD	SP
d) Technical qualification of investigators	SP	SP	SP	SP	SP	AD	SP
e) Data monitoring	SP	SP	SP	SP	SP	AD	AD
f) Clinical monitoring of subjects	AD	SP				AD	
g) Limits to the use of placebo	AD	SP	AD	AD	AD	AD	AD
h) Discontinuation because of the occurrence of unforeseen risks or harm	SP	SP	SP	AD	SP	AD	AD
i) Any harm caused is always the responsibility of the investigator	AD	SP	SP	AD	SP	AD	SP
j) Protection of confidentiality	SP	SP	SP	SP		AD	SP
l) Requirement for compensation in case of serious harm or death	SP	SP	SP	AD		AD	
m) Risk/benefit ratio in the groups recruited	SP		AD	SP		AD	
n) Access to the benefits at the end of the study	AD	SP	AD	AD		AD	AD
o) Control of conflicts of interest during enrollment	AD		AD		SP	AD	AD

AD - Absent in the document

SP - Simple presence

PCM - present with contextual modification

Figure 2

Principal Changes Formulated	Category of Statement Modified	Country and Reference of the Document
Requirement of health insurance for research subjects	Clinical monitoring of subjects	Chile (<u>Chapter VI, part 6</u>) Costa Rica (<u>Art 11, Item 27</u>) Venezuela (<u>Attachment 1, Part 7</u>)
Description of the resources of the institutions to provide emergency interventions	Clinical monitoring of subjects	Colombia (<u>Title. III, Chap. I, Art 50d</u>)
Description of measures adapting the safety of studies in socially vulnerable groups	Clinical monitoring of subjects	Costa Rica (<u>Art 11, Item 15</u>)
Description of the circumstances in which the publication of results may be prejudicial to subjects or social groups that participated in the study.	Protection of confidentiality	Costa Rica (<u>Art 11, Item 49</u>)
Requirement of previous insurance for the payment of compensation in case of death or disability.	Requirement of compensation in case of serious harm or death	Costa Rica (<u>Art 11, Item 27</u>) Venezuela (<u>Attachment 1, Part 7</u>)
Requirement of sociodemographic and epidemiological characterization of the groups admitted.	Risk/benefit ratio in recruited groups	Brazil (<u>Res. 196/96 VI.3.a</u>) Costa Rica (<u>Art 11, Item 8</u>)
Justification of the inclusion of socially vulnerable groups	Risk/benefit ratio in recruited groups	Brazil (<u>Res. 196/96 VI.3.a</u>) Costa Rica (<u>Art 11, Item 15</u>)
Justification of the exclusion of socially vulnerable groups	Risk/benefit ratio in recruited groups	Costa Rica (<u>Art 11, Item 14</u>)
Prohibition of the participation of abandoned minors in studies that are not related to this social condition.	Risk/benefit ratio in recruited groups	Venezuela (<u>Part I Chapter 1 Art 12 Part b</u>)
Description of the plan for access to benefits generated, including the procedure and planned duration of access.	Access to the benefits at the end of the study	Costa Rica (<u>Art 11, Item 28</u>)
Prohibition of financial stimulus for pregnancy termination to participate in a study	Control of conflicts of interest during the admission procedure	Colombia (<u>Title. II, Chap. IV, Art 35, b</u>)
Prohibition of payment to investigators linked to the number of subjects recruited.	Control of conflicts of interest during the admission procedure	Brazil (<u>Res. 251/97, IV.1.p</u>)

In general, the presence of the statements in the documents studied was very heterogeneous. The majority of the documents were incomplete. Only the document from Brazil contained all fourteen statement categories, followed by the document from Costa Rica, which contained twelve of the categories. Mexico was the country in which the normative document was least extensive in relation to the control of risks, containing only two statement categories.

The category that requires *information to be given to the subject with respect to the foreseen risks* (a) was the only one that was present in all the documents. None of the selected statement categories was absent in every document. Three categories were more frequently absent in the documents and these are: those statements imposing *limitations to the use of placebo* (g), which were present only in the Brazilian document; statements requiring *access of the subjects to the eventual benefits at the end of the study* (n), which were only referred to in the documents from Brazil and Costa Rica; and those referring to the control of *conflicts of interest during the recruitment process* (o), which were present only in the documents from Brazil, Colombia and Costa Rica.

The greatest number of alterations formulated by the countries was found in the statement categories that sought to guarantee a *favorable risk/benefit ratio among the groups recruited* (m) and in the statements requiring *clinical monitoring of subjects* (f). Of these alterations, the requirement for the sociodemographic and epidemiological characterization of the groups recruited is worth emphasizing, and is

present in the documents from Brazil and Costa Rica. The requirement that the institutions responsible for the study provide medical insurance to cover clinical healthcare and compensation for subjects is present in the documents from Chile, Costa Rica and Venezuela, while other alterations that deserve particular mention include the one contained in the document from Brazil forbidding payment to the investigator to be linked to the number of subjects recruited, and the alteration made to the document from Costa Rica that requires those responsible for the study to provide a plan guaranteeing the subjects access to the benefit resulting from the study, including a description of the form of access, the time during which this will be guaranteed and the financial source responsible for this provision. These statements have made the international norms more precise without reducing their potential for universalization within the intended context.

Costa Rica was the country that formulated the greatest number of alterations, eight in all, followed at a great distance by Brazil and Venezuela with three alterations each, Colombia with two alterations and Chile with one. Argentina and Mexico have made no prescriptive alterations to the formulation of their statements.

Discussion and Conclusions

First of all, the development of national normative documents in research ethics needs take into account the difference that exists between their process of formulation and that of the ethical norms drawn up for international application. The challenge of the

international normative documents is to define norms for application in a much wider universe of traditions, cultures and lifestyles. Therefore, as Berlingüer and De Castro ⁵⁷ remind us, the actions prescribed in these norms cannot be so general that their practical applicability is diminished or so specific that they cannot be adapted to various specific contexts. On the other hand, it only makes sense to draw up national documents if the objective of this task is to fill up the normative gaps left empty by the international documents. In other words, the groups responsible for formulating national norms should be capable of identifying the peculiarities of the ways of life of the particular groups and social classes, understand how they interact with the activities of clinical research and, based on this understanding, identify the specific actions that need to be prescribed in order to provide adequate protection; all this without losing the capacity for universalization of the norms within their respective contexts. The final objective should be to prevent any leeway left by the international documents when applied in specific contexts, thus avoiding situations in which formal compliance with the norm is achieved but true compliance with its objective is not.

Therefore, the results presented show that true compliance of the documents with respect to the objective of risk minimization and of the fair social distribution of risks and benefits within the context of Latin America is poor. With the exception of the documents from Brazil and Costa Rica, the group of documents analyzed was shown to be very incomplete with respect to the presence of the statement categories related to these objectives, as well as to the formulation of alterations aimed at adapting them to local contexts. Only the document from Costa Rica showed a more significant

effort in formulating alterations to adapt the international imperatives to a local context.

However, it is worth emphasizing that among the statement categories that received the greatest number of alterations were two that exert the strongest influence on social inequality: the statement that requires a *favorable risk/benefit ratio among the groups recruited* and that requiring the *clinical monitoring of research subjects*. This shows the sensitivity of some countries with respect to the difficulties in guaranteeing a fair social distribution of the risks and benefits and with respect to the deficiencies in local health services in supplying efficient medical care. Unfortunately, this sensitivity does not extend to all the countries studied or to all the statement categories that are equally important for compliance with these objectives in the region. The imposition of *limits to the use of placebo* or the requirement of *access to the benefit after termination of the study*, both fundamental for the protection of the individual and of communities in the region, were among the categories least present in the documents studied.

These two statement categories are, in fact, emblematic examples of the differences in the formulation of international and national norms mentioned at the beginning of this discussion. The existence in the majority of Latin American countries of a significant proportion of the population with access to any type of medication cohabiting with other segments of the population completely excluded from medical services invalidates the already questionable arguments based on social reasons to justify the

double standard in the use of placebo in clinical trials. Likewise, the international requirement that the benefits deriving from the study should meet the requirements of local healthcare and that they should be *reasonably available* to the groups submitted to the studies, brings very important nuances when transposed to contexts of great socioeconomic disparity. In the case of Brazil, for example, if one of the many black communities in the outskirts of the large cities, in which there is often a high prevalence of primary arterial hypertension, were submitted to a clinical trial for a new antihypertensive medication, the first requirement of *adaptation of the benefit to the health requirements* is already met. If *reasonable availability* of the benefit at the end of the study were interpreted as its availability for sale on the local pharmaceutical market at the end of the study, the international norm may be considered to have been fully complied with, but justice in the distribution of risks and benefits, which was the primary objective, was not met since, in general, the individuals belonging to these communities do not have the available resources to acquire the latest generation medication.

Despite these normative deficiencies, one of the alterations made to the documents of Brazil and Costa Rica would appear to represent the key to planning procedures for the minimization of risks in the countries in this region. This is the procedure for sociodemographic characterization of the groups recruited. Based on this procedure, it has become much easier to evaluate some of the principal elements related to the ethical acceptance of the risks in research in contexts with high degrees of social disparity. These are: the possibilities of access of the subject and communities

engaged in the study to the benefit that justified these risks; planned medical assistance and guarantee of compensation for subjects; adequacy of the communication network to the area and conditions in which the subjects live; whether the remuneration offered to the subject as compensation hides a monetary induction to participation; and whether the remuneration offered to investigators imposes conflicts of interest that could be harmful to the safety of the subjects, among others. This leads us to believe that the future development of a methodology of the *Vulnerability Analysis and Mapping* type in industrial biomedical research, identifying, through sociodemographic and sociological indicators, communities or socioeconomic and cultural situations potentially susceptible to exploitation may help ethics committees both in sponsoring countries and in host countries to carry out a better evaluation of the adequacy of the procedures for protection.

These results suggest a need to revise the national documents that have been analyzed. Therefore, the interchange of normative experiences among these countries and an ample debate in the region with the participation of various sectors of society involved in biomedical research may perhaps lead to the formulation of a normative document valid for Latin America as a whole that could serve as a basis for the elaboration of new national documents and for the revision of those documents already in existence.

Finally, it has to be recognized that neither the present analysis nor the adequate formulation of national or regional documents are capable of evaluating or measuring the true level of protection offered to subjects and communities. The efficient activity

of the ethics review committees is much more important than the quality of norms in defining the protection offered. The norms are important, however, for defining the ethical space within which the research activities must be planned and evaluated and by which it becomes easier for society to identify deviations.

Small studies and local reports have shown the extreme difficulties in the formation and maintenance of efficient ethics review committees in the region. The solution for the evaluation of research projects in domains involved with greater risks for human beings, society and the environment may be therefore in the creation of a smaller number of high capacity committees, accredited by international, non-governmental organizations such as UNESCO or PAHO, and with the objective of acting as references in countries, provinces or sub-regions, leaving the analysis of the other areas of research to the regular ethics review committees.

The current tendency that exists in Latin America of dialogue between countries for the reconstruction of their cultural and commercial ties, and the interest shown by international organizations in the question of international research in developing countries, may facilitate application of this proposal. First, however, more rigorous studies need to be carried out on the efficacy of the activity of the committees in the various countries in the region, and this requires investment and support from the governments and/or the international organizations involved in the proposal.

References

-
- ¹ Allemand, S. (2002). Les paradoxes d'une «société du risque». *Sciences humaines*; 124, 24-5.
- ² Jasanoff, S. (1999). The songlines of risk. *Environmental Values*; 8: 135-152.
- ³ Van Ness, P. (2001). The concept of risk in biomedical research involving human subjects. *Bioethics*; 4(15): 364-370.
- ⁴ Tri-Council Policy Statement. (1998). Ethical conduct for research involving humans. Available in : <http://www.pre.gc.ca/English/policystatement>
- ⁵ Office of Human Subjects -USA (2001). *Title 45 CFR Part 46 Protection of human subjects*. Available in: <http://www.nihtraining.com/ohsrsite/guidelines/45cfr46.html>
- ⁶ Giddens, A. (1994) Les conséquences de la modernité. Meyer, O. (Trad). L'Harmattan, Paris.
- ⁷ Blaikie, P., Cannon, T. and Davis I. (1994). *At risk : Natural hazards, people's vulnerability and disasters*. Routledge, London.
- ⁸ Cutter, S., Boruff, B. and Shirley, W. (2003). Social Vulnerability to environmental hazards. *Social Science Quarterly*; 84 (2): 242-261
- ⁹ George-Abeyale, D. (1989). Race, Ethnicity and the spatial dynamic : towards a realistic study of black crime, crime victimization and criminal justice processing of black. *Social Justice*; 17 (3): 153-166.
- ¹⁰ Starfield, B. (2002). Equity and health: a perspective on non-random distribution of health in the population. *Panamerican Journal of Public Health*; 12(6) : 384-387
- ¹¹ Schneider, M; Castillo-Salgado, C., Bacallao, J., Loyola, E., Mujica, O., Vidaurre, M. and Roca, A. (2002). Methods for measuring inequalities in health. *Panamerican Journal of Public Health*; 12(6): 398 - 414.
- ¹² Siegrist, J. and Marmot, M. (2004). Health inequalities and the psychosocial environment – two scientific challenges. *Social Science & Medicine*; 58: 1463-1473.
- ¹³ Economic Commission for Latin American and Caribbean /UN. (2003). *Social Panorama of Latin America*. Available in: <http://www.eclac.cl/default.asp?idioma=IN>
- ¹⁴ Wisner, B. (1993) Disaster vulnerability : scale, power and daily life. *Geojournal*; 30(32), 127-140

-
- ¹⁵ Cutter, L., Mitchell, J. and Scott, M. (2000) Revealing the vulnerability of peoples and places: a case study of Georgetown County, South Carolina. *Annals of the Association of American Geographers*; 90 (4), 713- 737
- ¹⁶ Riecken, H. and Ravich, R. (1982). Informed consent to biomedical research in Veterans Administration Hospital. *Journal of Americans Medical Association*; 248(3), 344-348.
- ¹⁷ Philipson, S., Doyle, M., Gabran, S., Nightingale C. and Philipson, E. (1995). Informed consent for research: a study to evaluate readability and processability to effect change. *Journal Investigation Medicine*; 43(3), 459- 467.
- ¹⁸ De Castro, L. (1995). Exploitation in the Use of Human Subjects for Medical Experimentation : A Re-Examination of Basic Issues. *Bioethics*; 9 (3/4), 259-268.
- ¹⁹ Verheggen, F., Jonkers R. and Kok, G. (1996). Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. *Patient Education and Counseling*; 29, 137-153.
- ²⁰ Ashcroft, R. and Torth, B. (1997). Informed Consent : Research suffers if patients suspect that their rights be breached. *British Medical Journal*; 317, 252-253.
- ²¹ Edwards, S., Lilford, R., Thornton, J. and Hewison, J. (1998). Informed consent for clinical trials: In search of the «best» method. *Social Science & Medicine*; 47(11), 1825-1840.
- ²² Karim, Q., Karim, M., Coovadia, H. and Susser, M. (1998). Informed Consent for HIV testing in South African Hospital: is truly informed and truly voluntary? *American Journal of Public Health*; 88(4), 637-640.
- ²³ Schüklenk, U. and Ashcroft, R. (2000). International research ethics. *Bioethics*; 14(2), 158-172.
- ²⁴ Macklin, R. (2001). After Helsinki: Unresolved issues in international research *Kennedy Institute of Ethics Journal*; 11(1), 17-36.
- ²⁵ Lux, A., Stuart, E. and Osborne, J. (2000). Responses of local research ethics committees to a study with approval from a multicentre research ethics committee. *British Medical Journal*; 320, 1182-1183
- ²⁶ National Bioethics Advisory Commission, USA. (2002). *Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries*. Available in: <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>
- ²⁷ Nuffield Council on Bioethics. (2002). The ethics of the research related to healthcare in developing countries. Available in: http://www.nuffieldbioethics.org/publications/pp_0000000008.asp

-
- ²⁸ Sanchez, S., Salazar, G., Tijero, M. and Diaz, S. (2002). Informed Consent Procedures: Responsibilities of researchers in developing Countries. *Bioethics*; 15 (5-6), 398-412.
- ²⁹ Tollman, S. (2002). Fair partnerships support ethical research. *British Medical Journal*; 323, 1417-1423.
- ³⁰ Macklin, R. (2003). Bioethics, vulnerability and protection. *Bioethics*; 17(5-6), 271-286.
- ³¹ Weijer, C. (1996). Envolving ethical issues in selection of subjects for clinical research. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*; 5, 334-345.
- ³² Ellis, G. (1999). Keeping research subjects out of harm's way. *The Journal of American Medical Association*; 282(20), 1963-1965.
- ³³ Weijer, C. and Emanuel, E. (2000). Protecting Communities in Biomedical Research *Science*, 289(5482), 1142-1144.
- ³⁴ Emanuel, E., Wendler, D. and Grady, G. (2000). What makes clinical research ethical? *Journal of American Medical Association*, 283(20), 2701-2711.
- ³⁵ Eckenwiler, L. (2001). Moral reasoning and the review of research involving human subjects. *Kennedy Institute of Ethics Journal*; 11(1), 37-69.
- ³⁶ Casas-Zamorra, J. (2002). Health, human development, and governance in Latin America et Caribbean at beginning of the 21st century. *Pan American Journal of Public Health*; 11(5/6), 397-408.
- ³⁷ Santos, M. (1971). *Les villes des pays en développement*. Génin, Paris.
- ³⁸ Durand, L. (1986). L'exclusion des pauvres dans les villes du tiers-monde.: L'Harmattan, Paris.
- ³⁹ McAuslan, P. (1986). *Les mal-logés du tiers-monde*. L'harmattan, Paris.
- ⁴⁰ Frégné, C. (1999) *Sociologie de l'exclusion*, L'Harmattan, Paris
- ⁴¹ Shandra, J., London, B. and Williamson, J. (2003). Environmental degradation, environmental sustainability and Overurbanization in the developing world: a quantitative, cross-national analysis. *Sociological Perspectives* ; 46 (3), 309-329
- ⁴² Pan-American Health Organization. (2002). Macrodeterminants of health in sustainable human development. En OPS Health of Americas 2002 Volume I, Whashington.
- ⁴³ Zarembo, A. (1999) Guatemala: life-or-death lottery. The medicine is scarce: it must be allotted somehow. *Newsweek*; july, 5, 25-27.

-
- ⁴⁴ De Yong, K. and Nelson, D. (2000). Latin America is Ripe for Trials, and Fraud. *Washington Post*; 21 Decembre, A-1.
- ⁴⁵ Stephens, J. (2000). The body hunters: As drug testing spreads, profits and lives hang in balance. *Washington Post*. Available in: <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A11939-2000Dec15.html>.
- ⁴⁶ Rivera, R. and Ezcurra, E. (2001). Composition and operation of selected research ethics review committes in Latin America. *IRB: Ethics & Human Research*; 23(5), 9-12.
- ⁴⁷ Tan-Torres, E. (2002). North-south research partenershps : The ethics of carrying out resaerch in developing countries. *British Medical Journal*; 319, 438-441.
- ⁴⁸ Lurie, P, Wolfe, S, Public Citizen's Health Research Group, and Klaus, M. (2001). Letter to Tommy Thompson, Secretary of Health and Human Services. Available in: <http://www.citizen.org/hrg/publications/1558.htm>
- ⁴⁹ Rueda, R. (2002). *Normas éticas para la investigación clínica*. Universidad de Chile, Santiago. Available in : <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/normas.htm>
- ⁵⁰ Benatar, S. (2002). Reflections and recommendations on research ethics in developing countries. *Social Science & Medicine*; 54, 1131-1141.
- ⁵¹ PIEBP/PAHO - Programa Internacional de Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial. (2004). *Los comités de evaluacion ética y científica de la investigación en seres humanos en los países latinoamericanos y el Caribe : Una propuesta para su desarrollo*. Available in <http://www.bioetica.ops-oms.org>
- ⁵² Pan-American Health Organization /WHO (2003). Ethics, Training, and Legislation. Whashington. Available in: <http://www.bioetica.ops-oms.org>
- ⁵³ Ibid 52
- ⁵⁴ World Health Organization. (1995). *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*. Technical Report Series, No 850. Available in: <http://www.who.int/medicines/library/par/ggcp/GCPGuidePharmatrials.pdf>
- ⁵⁵ World Medical Association. (2002). *The Declaration of Helsinki*. Ethical principles for medical research involving human subjects. Available in: <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>
- ⁵⁶ Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002) *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Available in: http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002_blurb.htm

⁵⁷ Berlinguer, G. and De Castro, L. (2003). UNESCO. International Bioethics Committee. *Report of the IBC on the possibility of elaborating a universal instrument on bioethics*. Available in: <http://portal.unesco.org>

Chapitre de Discussion Générale et Conclusion

Les deux articles présentés se complètent sur trois plans : l'étude de la problématique de la vulnérabilité sociale en Amérique latine; la définition d'une méthodologie pour l'évaluation des normes éthiques de recherche; la formulation de propositions prescriptives visant la croissance du potentiel de protection déterminé par les systèmes de régulation sociale de la recherche. En abordant ces trois thèmes, nous avons touché les deux composantes principales de la vulnérabilité sociale : la *susceptibilité* et le *risque*, en les intégrant aux formes de vie structurées par les contextes socioéconomiques et culturels.

Par rapport à la problématique, le premier article aborde la question des relations de la recherche internationale avec les situations sociales spécifiques, lesquelles génèrent ou potentialisent la vulnérabilité en recherche clinique, en considérant les profondes différences politiques, économiques et socioculturels dans les diverses régions et pays désignés comme *en développement*. Le deuxième article touche la protection contre la vulnérabilité sociale par la voie des besoins d'adéquation des procédures de minimisation de risques aux formes de vie quotidiennes déterminées par les différences contextuelles, ici représentées par l'inégalité sociale qui caractérise les grandes villes de l'Amérique latine.

Les deux approches sont fondamentales pour bien comprendre la variété et la spécificité des besoins de protection des populations locales. Ce qui est indispensable pour arriver à la formulation de documents normatifs et à la planification de systèmes de régulation sociale de la recherche capables de protéger des individus et des communautés vivant des situations spécifiques génératrices de vulnérabilité tout en accomplissant l'objectif d'universalisation des normes vers la société comme un tout.

L'analyse documentaire

Du côté de la méthodologie, les deux articles sont le résultat d'une seule et même analyse documentaire qui détaillent des procédures méthodologiques distinctes utilisées. Le premier article présente une méthode que nous croyons originale dans la littérature en éthique appliquée à la recherche : l'utilisation directe de la théorie normative habermassienne dans une analyse systématisée de documents normatifs de recherche, où la *prétention à la validité* des normes et des arguments, telle que décrite par Habermas, correspond au potentiel d'efficacité évalué, et où la définition d'*espace démocratique de discussion* a été utilisée pour la construction des critères qui définissent l'authenticité des commissions de formulations et des comités d'éthique de la recherche. De même, pour répondre au critère de *vérité de la proposition* établie par la théorie (*the truth of the proposition* dans l'article), nous avons dû identifier des indicateurs capables de démontrer l'actualité et la gravité de chacune des situations de vulnérabilité soulevées, ce qui a mené à la construction d'une grille d'évaluation de la vulnérabilité sociale des pays concernés.

La procédure méthodologique présentée dans le deuxième article est plus conventionnelle. Il n'y a pas de nouvelle proposition théorique pour l'évaluation des normes. Nous avons identifié les énoncés prescriptifs se rapportant à la minimisation des risques établis dans les documents internationaux, et nous avons investigué dans quelle mesure ils avaient été modifiés dans les documents nationaux de l'Amérique latine visant l'adéquation des actions prescrites aux formes de vie quotidienne. L'originalité de l'analyse ici se trouve dans l'approche de la question du risque en recherche clinique. En effet, nous avons utilisé quelques éléments de la méthode connue sous le terme *vulnerability analysis and mapping*, dans laquelle les formes de vie quotidienne et la structure environnementale autour des communautés exposées sont considérées comme fondamentales pour calculer la possibilité d'occurrence des événements indésirables et, surtout, la magnitude de leurs conséquences.

En fait, dans l'analyse documentaire qui a généré les deux articles, l'identification d'énoncés issus des principaux documents internationaux a été faite au regard des trois axes normatifs classiques de protection : l'obtention du consentement, la minimisation des risques et la maximisation des bénéfices. L'objectif était d'éviter que la quête d'énoncés directement dirigés aux sept situations génératrices de vulnérabilité sociale empêche d'identifier les efforts importants d'adaptation d'énoncés universels présents dans les axes classiques de protection. Les résultats de cette analyse ont été présentés dans le premier article dans la section touchant la caractérisation de *l'extension normative (normative scope)* des documents. Dans le deuxième article, l'analyse des

énoncés extraits de l'axe normatif de minimisation des risques a été approfondie par l'examen de son adéquation aux formes de vies quotidiennes des grandes villes latino-américaines. Quelques énoncés de l'axe de la maximisation de bénéfices ont aussi été évalués, à cause de leur importance pour la relativisation de l'acceptation des risques.

Si nous considérons que le défi des documents normatifs nationaux est de rendre plus spécifiques les prescriptions contenues dans les documents internationaux, sans toutefois compromettre la possibilité d'utilisation universelle du document par rapport à la société locale, nous comprendrons la nature complémentaire de l'utilisation conjointe de ces deux formes d'analyse. La première identifie les situations spécifiques de vulnérabilité sociale, en se questionnant sur la nécessité des prescriptions spécifiques dans ces situations. La deuxième explore les prescriptions universelles, en cherchant toutefois l'adéquation aux formes de vie quotidienne présentes dans les sociétés locales.

L'étude prescriptive

L'étude prescriptive présentée dans ce travail a la prétention d'apporter une contribution pratique aux révisions et aux formulations futures des documents normatifs de la région. Les propositions présentées sont en grande partie le résultat de l'expérience normative de la région, car plusieurs de ces propositions concernent l'adaptation des énoncés trouvés dans l'ensemble des documents étudiés, malgré le caractère incomplet détecté lors de leur analyse particularisée.

Nous aimerions discuter plus en détail cinq des propositions normatives présentées dans notre étude, parce que l'espace limité des articles ne nous a pas permis d'approfondir la discussion de ces propositions, malgré que nous les considérons particulièrement importantes pour le contexte général de la région. Ce sont : a) l'imposition des recherches internationales; b) les procédures spéciales pour l'obtention du consentement chez les sujets fonctionnellement analphabètes; c) l'interdiction de recherches comprenant des risques de malformations du fœtus lorsque l'avortement est considéré comme un crime dans les pays de l'étude; d) les procédures spéciales pour la recherche avec des peuples indigènes; e) la détermination de domaines spéciaux de recherche qui impliquent de plus grands risques.

L'idée d'une imposition des recherches internationales réalisées dans un territoire donné a été relevée dans le document du Costa Rica. Il y est déterminé que les recherches internationales payent un impôt de 5 %, calculé sur les coûts totaux de la recherche dans le pays. La finalité des fonds serait l'appui logistique au fonctionnement du système de régulation sociale de la recherche dans le pays. Par contre, lorsque les recherches se rapportent directement aux priorités de santé du pays, l'impôt pourrait être amoindri ou même suspendu.

Le développement et la gestion d'un système national efficace de régulation sociale de la recherche coûtent cher aux États. Si l'on considère que dans les pays où la situation économique ne permet pas d'investir dans les secteurs primaire et secondaire de la santé, les possibilités des gouvernements de faire les investissements nécessaires pour le

bon fonctionnement de ce système ne sont pas, en général, très grandes. D'ailleurs, il ne semble pas juste que les États soient obligés de consacrer une partie des budgets alloués à la santé publique pour le contrôle de recherches qui ne sont pas intégrées dans des projets d'accessibilité publique aux bénéfices ni dans l'investigation des problèmes de santé prioritaires pour le pays. La valeur, cependant, de cet impôt doit être établie lors de discussions approfondies et particularisées dans chaque pays. D'un côté, l'impôt doit correspondre aux coûts de gestion des systèmes. D'un autre côté, il ne doit pas être trop élevé afin d'éviter de compromettre la réalisation de toutes recherches internationales. Il faut aussi comprendre que les recherches internationales, même lorsqu'elles ne sont pas intégrées dans une perspective de santé publique, peuvent susciter le transfert du savoir-faire et des technologies en recherche dans le domaine de la santé. Ce qui pourra contribuer indirectement au développement de la capacité de recherche du pays. Les mécanismes de protection ne doivent pas provoquer l'isolement des pays du développement technologique globalisé.

Dans les cas de recherches non intégrées aux politiques de santé, le plus important pour que la distribution des risques et des bénéfices soit équitable est de garantir que le groupe de sujets recrutés soit représentatif du même groupe social qui, dans chaque pays, pourra directement bénéficier de la recherche. Ce qui doit cesser dans la recherche clinique internationale, c'est l'existence d'une dichotomie perverse où les contextes socioéconomiques définissent des groupes sociaux pour courir les risques et des groupes sociaux pour jouir des bénéfices. Dans ce sens, une autre proposition de notre étude prescriptive devient assez importante, soit la caractérisation sociodémographique des

groupes recrutés et l'exigence de justificatifs pour l'inclusion ou l'exclusion préférentielle de groupes socialement vulnérables.

La deuxième proposition concerne l'exigence des tests d'alphabétisme fonctionnel pour des sujets de recherche ayant entre 1 et 6 ans de scolarité. Il s'agit d'une proposition normative originale par rapport aux documents analysés et par rapport aux documents normatifs internationaux. Selon l'UNESCO (2004), l'analphabétisme absolu s'est beaucoup amoindri en Amérique latine entre les années 1980 et 2000. Cependant, plusieurs études ont démontré que la définition d'analphabétisme absolu cachait le fait que plusieurs individus capables de signer leur nom, de comprendre des mots isolés ou de courtes phrases, n'étaient pas aptes à faire l'usage du langage écrit dans les interactions sociales de la vie quotidienne¹.

Dans les quatre documents analysés qui contenaient des normes concernant la situation du bas niveau d'instruction, trois seulement ont réaffirmé l'impératif de la présence d'un témoin pendant le processus d'obtention du consentement chez les sujets analphabètes absolus. Si l'on regarde les différences entre la proportion d'individus analphabètes absolus et d'individus ayant moins de cinq ans d'instruction dans la

¹ L'UNESCO, définit de la façon suivante l'alphabétisme fonctionnel : « Une personne est alphabète du point de vue fonctionnel si elle peut se livrer à toutes les activités qui requièrent l'alphabétisme aux fins d'un fonctionnement efficace de son groupe ou de sa communauté et aussi pour lui permettre de continuer d'utiliser la lecture, l'écriture et le calcul pour son propre développement et celui de la communauté » (UNESCO, 2004, p 1). Cet organisme distingue quatre niveaux d'alphabétisme fonctionnel dans lesquels tous les sujets adultes peuvent être inclus. De plus, il affirme que 50 % des sujets dans les deux plus bas niveaux sont ceux qui ont moins de sept ans d'études complétés (la maîtrise pleine de la lecture et de l'écriture demande au moins 12 ans d'étude). D'autres études ont démontré une association entre le niveau le plus bas d'alphabétisme fonctionnel et des individus ayant moins de 5 ans d'instruction (MOREIRA, 2000)¹.

population des pays étudiés, on constate que même si toutes les exigences par rapport à la sélection du témoin sont satisfaites, la finalité de la norme qui est de garantir le respect de l'autodétermination des sujets analphabètes peut avoir une portée très faible. En effet, si l'on utilise une définition conventionnelle d'analphabétisme, un individu déclaré analphabète absolu aura l'indication de la présence d'un témoin, et un autre qui sait simplement signer son nom ou ayant deux, trois ou même cinq ans d'instruction, ne pourra en bénéficier. Même si dans les faits aucun des deux n'est en mesure de comprendre les risques et les bénéfices de sa participation. Bref, l'identification des sujets fonctionnellement analphabètes est fondamentale pour la détermination du besoin de mettre en œuvre des procédures spéciales pour garantir la qualité des informations transmises et la liberté de décision des sujets.

Nous proposons la formation de groupes de discussion avec les participants potentiels fonctionnellement analphabètes pour exposer les détails de leur participation dans la recherche, évidemment en respectant toujours les exigences de confidentialité. Il est bien sûr que les individus porteurs de déficits éducationnels ou d'autres désavantages sociaux se sentent davantage en sécurité et plus confiants par rapport à la véracité des informations transmises lorsqu'ils font partie de groupes ayant des caractéristiques semblables. Il faut rappeler que les actions sociales connues comme l'*empowerment*, souvent utilisées par la psychologie sociale et par la santé publique pour le soutien aux familles et aux communautés marginalisées, se sont surtout basées sur la stratégie des discussions en groupe (OCHP/WHO, 1986; LAVERACK et LABONTE, 2000).

La troisième proposition normative est celle qui prétend interdire de recruter des femmes en âge de se reproduire pour des essais cliniques comportant des risques de malformation pour le fœtus dans les pays où l'avortement est considéré comme un crime. Cette proposition est aussi tout à fait originale par rapport aux documents analysés et par rapport aux principaux documents internationaux.

L'exclusion des femmes des recherches cliniques potentiellement bénéfiques, en vertu des coûts supplémentaires nécessaires pour la mise en œuvre des mesures spéciales de sécurité, est une autre façon par laquelle la vulnérabilité sociale du genre féminin est touchée. Elle est devenue une situation si importante que les commentaires de la *Directive 16* du CIOMS (2002), consacrés à la participation des femmes en recherche, aborde la question de façon minutieuse. Ces commentaires suggèrent que les risques de malformation du fœtus ne doivent pas justifier l'exclusion systématique des femmes des essais cliniques, car cela empêcherait d'acquérir des connaissances sur les effets des drogues dans l'organisme féminin. L'important, selon la directive, c'est de garantir l'accès aux moyens contraceptifs efficaces et d'informer les femmes qu'elles courent toujours le risque, bien que minime, de tomber enceinte pendant l'utilisation du médicament testé et des risques encourus pour le fœtus dans ce cas. La seule exception acceptée par les directives du CIOMS pour exclure les femmes en âge de se reproduire, ce sont les raisons culturelles ou religieuses qui leur interdisent de prendre des contraceptifs

Notre proposition normative vise à amplifier cette recommandation dans le cas des pays où l'avortement est un crime. La différence entre les deux propositions normatives, c'est que la directive du CIOMS considère seulement le risque qu'encourt le fœtus de souffrir d'une malformation. Tandis que la nôtre envisage aussi le risque pour la mère de porter un enfant malformé. Car si, par exemple, dans un essai multicentrique engageant des femmes canadiennes et brésiliennes, une femme du premier groupe tombe enceinte pendant l'usage d'un médicament testé, elle aura une option qu'une femme du deuxième groupe n'aura pas, celle d'interrompre sa grossesse. Indépendamment de la polémique autour de la décriminalisation de l'avortement, la norme se justifie, à notre avis, pour garantir la justice dans la distribution des risques.

Par rapport à l'ensemble des propositions normatives dirigées vers la protection des peuples indigènes, notre étude présente des prescriptions d'actions bien moins spécifiques. Cela se justifie par l'immense diversité des peuples et de leurs relations avec la société locale dans les pays de l'Amérique latine, laquelle demande des approches particularisées. À cause de cela, nos propositions normatives ont été plus générales, et ont tenté au moins de mettre en lumière le besoin de procédures spéciales pour assurer la liberté de décision des sujets et des communautés indigènes et la protection de leurs patrimoines biologique, environnemental et culturel.

Dans la majorité des cas, les groupes indigènes vivent en contact continu avec la société hégémonique, en étant victimes de toutes sortes d'exclusions (COVO,1999 ; IADB,

2005)². Dans les dernières années, il y a eu une tendance de reconnaissance des droits spéciaux des nations indigènes dans les constitutions des pays latino-américains, mais cela n'a pas eu d'effets significatifs dans l'exclusion sociale de ces peuples (MENDEZ, 2002)³. La situation d'exclusion sociale des indiens, la croissance de l'intérêt des recherches en génétique humaine par ces groupes et leurs remarquables différences culturelles et idiomatiques leur confèrent une vulnérabilité sociale bien spécifique, laquelle n'est pas nécessairement liée au niveau socioéconomique des populations, même si cela influe sur sa magnitude. Malgré cela, comme nous l'avons déjà commenté, seul le Brésil a formulé des normes éthiques de protection spéciale pour les groupes indigènes. Cela est probablement dû à l'extrême vulnérabilité des communautés indigènes du centre de la forêt amazonienne, quelques-unes vivant, depuis le début, isolées de la civilisation.

Dans les pays où les ethnies indigènes vivent en contact permanent avec la société hégémonique et représentent la plus grande partie des exclus sociaux du pays, de la même façon que ce qui arrive aux afro-descendants (TORRES 2001 ; 2002), les mesures doivent empêcher que des individus soient préférentiellement recrutés pour

² COVO définit *indien* comme « les hommes et les femmes qui se reconnaissent dans une ethnie différenciée par son organisation sociale, sa langue précolombienne, sa culture, ses aspirations » (p. 85). Selon cet auteur, il y avait au début des années 90, 30 ou 40 millions de personnes en Amérique latine (10 % de la population totale) répondant à cette définition. Les trois quarts d'entre elles vivant en Amérique centrale et dans les régions andines. La Banque Interaméricaine de Développement (IADB) soulève l'existence de 400 ethnies recensées, parmi lesquelles quelques-unes comptent un petit nombre de membres et sont donc menacées d'extinction. Par contre les Indiens formeraient près de 60 % de la population de la Bolivie et du Guatemala, peut-être la moitié de celle de Pérou et de l'Équateur et 10 % de la population mexicaine. Ils seraient moins représentatifs dans le pays du cône sud.

³ Cette étude a démontré qu'entre les 16 pays de l'Amérique latine qui ont des populations indigènes, seulement le Chili n'a aucune protection constitutionnelle spéciale pour elles, mais elles sont toujours les composantes ethniques de la société les plus exclues.

être soumis à des recherches qui impliquent de plus grands risques et dont les bénéfices ne leur sont pas destinés. Dans les cas des groupes isolés, les mesures doivent être encore plus rigoureuses à cause des risques biologiques et culturels existants dans le simple contact entre un membre de ces communautés et un chercheur.

Finalement, la cinquième proposition normative a trait à la détermination de cinq domaines spéciaux de recherche impliquant de plus grands risques. Ces domaines sont: 1. Les recherches dont la coordination se fait à l'étranger; 2. Les essais cliniques avec de nouveaux médicaments; 3. Les recherches en génétique, reproduction humaine ou avec des cellules sources; 4. Les recherches impliquant la biosécurité; 5. Les recherches avec des groupes ethniques spécifiques.

Cette mesure vise à résoudre les difficultés déjà discutées sur la création et la gestion à grande échelle de comités institutionnels capables d'évaluer tous les aspects méthodologiques et éthiques impliqués dans l'évolution de la recherche biomédicale et dans la croissance du nombre de recherches régionales réalisées. Le Brésil a été le premier pays à exprimer la reconnaissance de ce problème du point de vue normatif, en créant des domaines spécifiques de recherche dans lesquelles les protocoles doivent être évalués aussi par une *Commission Nationale d'Éthique de la Recherche*. La constitution de cette commission est définie par le document normatif brésilien. Elle est formée par l'indication d'experts de plusieurs domaines des sciences humaines, d'éthique et des sciences de la santé, par des représentants de la société civile organisée et par des membres des comités institutionnels de tous les États choisis par tirage. Le

problème est qu'il est difficile dans une grande centralisation de répondre aux demandes croissantes de réalisation de recherches incluses dans les domaines spéciaux et cela commence à menacer la qualité et la rigueur nécessaire à l'évaluation de ces projets⁴.

Malgré que nous reconnaissons l'importance d'une commission nationale en tant que coordonnatrice du système de régulation sociale de la recherche, dans notre proposition, nous remplaçons la centralisation radicale, représentée par une commission nationale par des comités régionaux de haute compétence. Les critères principaux pour l'élection des membres de ces comités de référence devraient être l'existence d'une expertise reconnue par la société dans les domaines scientifiques et de l'éthique et la représentation des organisations civiles engagées dans la défense des droits et intérêts des patients et des usagers de services de santé. Ces comités devraient à la fois avoir un ancrage institutionnel et politique dans les États, et jouir d'une indépendance des pouvoirs politiques, pour ne pas se rendre otage de l'alternance de la qualité de gouvernance des pouvoirs politiques et de l'instabilité chronique des institutions démocratiques de la région, d'où la suggestion que des organismes internationaux non gouvernementaux participent à l'accréditation de ces comités.

⁴ Un rapport produit par un ancien représentant de la communauté, membre de la Commission nationale et envoyé des associations de malades ou d'usagers des services de santé, rend compte des problèmes qui pourront survenir si le système d'évaluation ne change pas. Il mentionne qu'entre 50 et 60 projets de recherche dans les domaines spéciaux sont évalués par la commission dans un période de 30 jours (Beloqui, J. et Rotania, A. (2002). *Seis anos como representante de usuários na CONEP*. Document inédit)

Nous proposons encore que la distribution territoriale de ces comités soit déterminée plutôt par le volume des recherches dans les domaines spéciaux réalisés que par la division politique entre les provinces de chaque pays ou même entre les pays d'une même sous-région. Ainsi, des pays ayant un plus grand nombre de recherches pourraient avoir des comités de référence dans chaque province, alors que les autres pourraient en comporter seulement un ou deux pour couvrir tout le territoire national. D'autres encore, dans lesquels peu de recherches sont effectuées ou qui éprouvent des difficultés à créer et à maintenir un comité de référence avec les caractéristiques décrites, devraient pouvoir demander que l'évaluation soit faite par un comité de référence d'un pays voisin.

L'existence des comités de référence n'amoindrit pas la nécessité des comités institutionnels ordinaires, ils seraient responsables d'acheminer les protocoles inclus dans les domaines spéciaux aux comités de référence et par l'évaluation de tous les autres projets de recherche en dehors des domaines spéciaux.

Limites, Forces et Retombées

La plus grande limite du présent travail est qu'il n'atteint le plan de l'application des normes que par le biais de la structure normative qui définit les liens politiques et institutionnels, la composition, les attributs et les règles de fonctionnement des comités locaux et des commissions nationales. Ainsi, un potentiel d'efficacité plus grand dans les normes n'implique pas nécessairement une protection réelle plus efficace. Une

investigation visant l'état de l'application des normes et la protection réelle conférée impliquerait une approche méthodologique de terrain, dans une ample étude portant sur les aspects suivants :

- la constitution des comités, et le nombre de projets évalués mensuellement;
- la réception et l'utilisation des ressources;
- l'attitude des membres pendant les procédures d'évaluation;
- le raisonnement éthique qui oriente les décisions;
- la qualité des évaluations déjà réalisées dans les protocoles de recherche;
- l'occurrence de dommages graves pendant la participation aux recherches cliniques et leurs respectives conséquences éthiques et juridiques;
- l'accessibilité aux bénéfices générés par les recherches par les sujets participants
- les problèmes de fonctionnement du système selon la vision des décideurs politiques, des autorités administratives des institutions de recherche, des chercheurs, des membres des CER et des associations de défense des droits des patients et des usagers.

La réalisation d'une recherche ayant cette dimension était fortement au-delà de nos objectifs et de nos possibilités. En fait, cela aurait demandé l'engagement coordonné de plusieurs pays de la région et un effort conjoint des gouvernements et des organismes internationaux. Cependant, la connaissance de la structure normative proprement éthique des systèmes de régulation sociale de la recherche et l'évaluation de son degré d'adéquation aux contextes locaux, ce que nous jugeons avoir réussi à présenter,

constitue une phase incontournable et indispensable pour la planification des systèmes. Des études postérieures sur les interactions établies entre les lois qui permettent la régulation de la recherche par le système juridique et leurs interactions avec les systèmes de régulation sociale alternatifs seront nécessaires pour compléter cette analyse.

Une autre limite de l'étude, déjà citée de façon brève dans les articles mais qu'il vaut la peine de mentionner ici avec plus de détails, c'est que le cadre théorique choisi pour l'analyse documentaire est plutôt une théorie sociale qu'une méthode sociologique d'investigation proprement dite, ce qui implique un degré plus grand de subjectivité dans son application. Cependant, nous avons fait de grands efforts pour transposer les *types de prétention à la validité des actes de parole* habermassiennes pour des critères d'efficacité de normes en éthique de la recherche, à partir non seulement de notre lecture et interprétation directe de l'ouvrage d'Habermas, mais aussi à partir des aspects consensuels trouvés dans les livres et dans les articles des experts reconnus et des traducteurs officiels de l'ouvrage d'Habermas⁵. Toutefois, une description plus précise et plus détaillée de l'adaptation de cette théorie au domaine de l'éthique appliquée devra être faite dans des futurs travaux pour établir définitivement la méthode. Malgré cela, nous croyons avoir démontré la pertinence du choix théorique et l'utilité de son application pratique.

⁵ Au-delà des ouvrages originaux, les livres et articles suivants ont été consultés pour l'étude des critères de validité des normes chez Habermas : CUSSET et HABER (2002); HABER (2001); HABER (2002); HUNYADI (2001); McCARTHY (1986) MELLO et al. (1991); SINTOMER (1999)

Les exigences de cohérence entre le fait et la norme telle qu'établie par la théorie habermassienne nous a conduit encore à la construction d'une grille d'évaluation de la vulnérabilité sociale pour des pays en développement à partir de la définition des sept situations contextuelles génératrices et leurs indicateurs respectifs socioéconomiques et sociologiques. Un instrument comme celui-ci peut dépasser la simple utilité en tant que procédure méthodologique pour l'évaluation de normes et il peut devenir utile dans l'évaluation de l'adéquation des projets au contexte des pays lorsqu'une entreprise pharmaceutique ou un groupe de recherche étranger a l'intention de réaliser une recherche dans un pays en voie de développement. Dans ces cas, ces derniers devraient remplir une grille comme celle-ci et la soumettre accompagnée du protocole de recherche au comité d'éthique du pays commanditaire de même qu'au comité d'éthique du pays hôte. Pour les chercheurs, elle peut fonctionner comme un instrument d'information sur les difficultés que le contexte du pays où la recherche aura lieu peut engendrer, tout en facilitant la planification des activités de recherche. Du côté des comités d'éthique, elle fournit un panorama contextuel qui favorise l'application sur le terrain des impératifs éthiques internationaux et nationaux, aussi bien que l'évaluation de l'adéquation des procédures de protection mises en œuvre par le groupe de chercheurs.

La grille présentée n'a toutefois pas la prétention d'être une proposition définitive, au contraire, nous reconnaissons que des discussions et des groupes de travail interdisciplinaires et internationaux sont nécessaires pour arriver à la construction d'une grille qui ait les meilleurs indicateurs possibles pour chaque situation soulevée.

Cependant, nous considérons que les critères généraux utilisés pour la sélection des indicateurs dans notre grille, tels que la facilité d'accès à partir du réseau Internet, la facilité d'interprétation des indicateurs choisis, et la reconnaissance de l'intégrité morale des institutions et organismes sources des données doivent demeurer des guides dans la construction d'une éventuelle nouvelle version de la grille. Ce sont ces critères qui peuvent assurer la facilité pratique à remplir et à utiliser la grille, la fiabilité des données présentées et, par conséquent, sa bonne acceptabilité auprès des groupes de chercheurs et membres des comités d'éthique.

Le travail présente alors quatre retombées principales : 1. Il a produit la première évaluation qualitative de l'ensemble des documents normatifs d'éthique de la recherche en vigueur en Amérique latine; 2. Il a proposé des finalités et des actions concrètes qui doivent être présentes dans les normes visant à augmenter le potentiel d'efficience des systèmes régionaux; 3. Il a suggéré un modèle de grille d'analyse de la vulnérabilité sociale pour des pays en développement; 4. Il a appliqué de façon originale en éthique de la recherche un cadre théorique amplement reconnu, lequel a démontré la possibilité d'une réflexion approfondie sur tous les aspects politiques, socioéconomiques et culturels impliqués dans la réalisation d'une recherche clinique internationale dans des pays avec des stades de développement distincts.

Conclusion Générale

Le travail n'a pas pu révéler l'existence claire d'une identité latino-américaine dans la formulation de documents normatifs d'éthique de la recherche, malgré que l'identité de la région soit très bien reconnue, autant dans la production d'articles en bioéthique que dans la participation des représentants des pays latino-américains à des rencontres internationales dans le domaine de l'éthique de la recherche. Cependant, ce manque d'identité nous semble plutôt le résultat de la façon de concevoir les commissions pour la formulation de normes, qu'un manque d'acteurs compétents pour représenter chacun des segments sociaux impliqués dans la régulation de la recherche.

L'établissement de systèmes de régulation alternatifs au droit non seulement de la recherche clinique mais de plusieurs secteurs d'activités sociales dépend du renforcement des institutions démocratiques. L'exercice du pouvoir de l'autodétermination des sujets est donc en lien étroit avec l'exercice de la citoyenneté, laquelle doit être exprimée non seulement dans la démocratie politique, mais aussi dans la démocratie civile et sociale.

Alors que la démocratie électorale est rétablie dans pratiquement tous les pays, les garanties civiles comme l'accessibilité à la protection juridique et les garanties sociales telles que l'accès aux biens primaires de consommation, à l'instruction et aux soins de santé, manquent à presque la moitié de la population. Un récent rapport du Programme des Nations Unies pour le développement a détecté que le pouvoir de l'État en

Amérique latine, en réponse aux demandes sociales, se trouve limité par les groupes d'intérêts internes et externes (PNUD, 2004). Ainsi, il a attiré l'attention sur la nécessité de poser des actions sociales délibérées qui renforcent les institutions démocratiques et les aspirations sociales. La conception du système de régulation sociale de la recherche, telle que nous l'avons conçu dans le présent travail, semble fortement en accord avec ces recommandations.

L'établissement de la démocratie politique dans les pays de l'Amérique latine, même s'il est insuffisant pour garantir la démocratie civile et sociale, facilite le dialogue entre les États, le rétablissement de liens culturels entre les peuples et l'ouverture d'espaces publics de discussion, lesquels, à leur tour, sont capables de renforcer la participation de la société dans les décisions. L'ouverture de ces espaces démocratiques de discussion et des mécanismes de régulation sociale dirigés non seulement vers la recherche biomédicale, mais à toutes les activités sociales qui impliquent des risques pour les êtres humains et l'environnement, pourra peut-être, dans une sorte de réaction en chaîne, produire la solidification des institutions démocratiques dans une direction tout à fait en accord avec l'histoire politique de l'Amérique latine, soit des mouvements sociaux vers les gouvernements (TOURAINÉ, 1986; LAPLATINE, 1997; DARBORD, 1999 ; DABÈNE, 2003).

La proposition soulevée dans les deux articles présentés défend la construction d'accords pour le développement conjoint de systèmes de régulation sociale de la recherche dans la région et tente de profiter de la conjoncture de démocratie politique

favorable. Cela ne vise pas à remplacer l'importance de considérer les particularités de chaque pays, mais seulement de réunir les forces autour des questions qui se rapportent à des aspects communs au contexte de tous les pays de la région.

La recherche avec des êtres humains n'est qu'un secteur parmi d'autres activités sociales qui, en Amérique latine, a besoin de systèmes de régulation sociale alternatifs et légitimés. Dans le contexte de l'avancement progressif d'une globalisation de marchés qui prend en otage les gouvernements et les économies et qui étouffent les aspirations sociales, le développement d'espaces démocratiques de discussion pour la pratique de la rationalité communicative peut, à notre avis, affronter les actions stratégiques liées aux intérêts économiques et ainsi pointer une issue pour l'établissement d'une démocratie aussi civile et sociale pour cette région de la planète qui, depuis cinq siècles, voit ses richesses et son peuple victimes de l'exploitation colonisatrice.

Bibliographie des Chapitres d'Introduction et Discussion

Ahmad, K. (2003). Developing countries need effective ethics review committees. *Lancet* ; 362, 627.

Allemand, S. (2002). Les paradoxes d'une «société du risque». *Sciences humaines* ; 124, 24-5.

Alleyne, G., Castilo-Salgado, C., Schneider, M., Loyola, E. et Vidaurre M. (2002). Overview of social inequalities in health in the region of the Americas, using various methodological approaches. *Pan American Journal of Public Health*; 12(6), 388-397.

AMA - American Medical Association - Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. (1990). Conflicts of interest in medical center/industry research relationships. *Journal of American Medical Association*; 263(20), 2790-2793.

Angell, M. (1997). The ethics of clinical research in the Third World. *New England Journal of Medicine*; 337 (12), 847 – 849.

Angell, M. (1997). The ethics of clinical research in the Third World. *New England Journal of Medicine*; 337 (12), 847 – 849.

Beecher, H. (1966). Ethics and clinical research. *New England Journal of Medicine*; 300 (22), 1355- 1360.

Benatar, S. (1998). Global disparities in health and human rights : a critical commentary. *American Journal of Public Health*; 88(2), 295-300.

Benatar, S. (2002). Reflections and recommendations on research ethics in developing countries. *Social Science & Medicine*; 54, 1131-1141.

Bergeron, M. (2000). La surveillance éthique continue: autorégulation ou contrôle social? *Éthique publique, Revue internationale d'éthique sociétale et gouvernementale*; 2(2) :81-88.

Berlinguer, G. (1999). Population, ethics, and equity. *Cadernos de Saúde Pública*; 15(1), 111-122.

Bernard, C. (1984/1865) *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Flammarion, Paris.

Brower, V. (1997). Vulnerables groups at risk from «commercial» ethical review boards. *Nature Medicine*; 3(7), 705.

Califf, R., Morse, M., Wittes, J., Goodman, S., Nelson, D., DeMets, D., Iafrate, R. et Sugarman, J. (2003). Toward protecting the safety of participants in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*; 24, 256-271.

Casas-Zamorra, J. (2002). Health, human development, and governance in Latin America et Caribbean at beginning of the 21st century. *Pan American Journal of Public Health*; 11(5/6), 397-408.

CEADARC - Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. (2002). *Science*; 298 (5601), 2133-34.

CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences. (2002). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Document disponible sur: http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002_blurb.htm

Cohen, M. (2003). Lationoamérica en los ensayos clínicos internacionales: ¿Dónde está la diferencia? ¿Son los pacientes, los médicos o el sistema? *Revista Argentina de Cardiología*; 71(1), 6-15.

Cooley, D. (2000). Good enough for the Third World. *Journal of Medicine and Philosophy*; 25(4), 427-450.

Covo, J. (1999). *Les sociétés latino-américaines*. In Darbord, B. (Dir) *Introduction aux civilisations latino-américaines*. Nathan, Paris. p. 63-87.

Cusset, Y. et Haber, S. (2002). *Le vocabulaire de l'école de Francfort*. Ellipses, Paris.

Dabène, O. (2003). *L'Amérique Latine à l'époque contemporaine*. Armand Colin, Paris.

Darbord, B. (1999). *Introduction aux civilisations latino-américaines*. Nathan, Paris

De Castro, L. (1995). Exploitation in the Use of Human Subjects for Medical Experimentation : A Re-Examination of Basic Issues. *Bioethics*; 9 (3/4), 259-68.

De Jesus Mari, J., Lozano, J. et Duley, J. (1997). Erasing the global divide in health research. *British Medical Journal*; 314, 390.

De Yong, K. et Nelson, D. (2000). Latin America is Ripe for Trials, and Fraud. *Washington Post*, 21 Decembre, A-1.

Di constanzo, R. (2002). Fenomenologia della vulnerabilità sociale. *Rassegna Italiana di Sociologia*, 4, 521-551.

Dickens, B. et Cook, R. (2002). Challenges of ethical research in resource-poor settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*; 80, 79-86.

Ellis, G. (1999). Keeping research subjects out of harm's way. *The Journal of American Medical Association*; 282(20), 1963-1965.

Emanuel, E. et Steiner, J. (1995). Institutional conflict of interest. *New England Journal of Medicine*; 332(4), 262-267.

Emanuel, E., Wendler, D. et Grady, G. (2000). What makes clinical research ethical? *Journal of American Medical Association*; 283(20), 2701-2711.

Eslin, J-C (1994). (Rév). Moreau, L (Trad) (1846) Saint Augustin. *La cité de Dieu*. Seuil, Paris.

Ferry, L. (1991). Tradition ou argumentation? Des comités de sages aux comités de délibération. *Pouvoirs* ; 56, 5-21.

Foucault, M. (1972). *Naissance de la clinique : une archéologie du regard médical*. PUF, Paris

Gagnon, E. (1996). *Les Comités d'Éthique, la recherche médicale à l'épreuve*. Presses Universitaires de Laval, Québec.

Garrafa, V. (1994). Bioética, saúde e cidadania. *Saúde em Debate*; 43, 53-9.

Gibson, B. (1967) (trad.). Locke, J. *Deuxième traité du gouvernement civil*. Librairie Philosophique, Paris

Giddens, A. (1994). *Les conséquences de la modernité*. Meyer, O. (Trad). L'Harmattan, Paris.

Glancszpigel, D. (2003). Clinical Trials in Latin America. *Applied Clinical Trials*. Document disponible sur: <http://www.actamagazine.com/appliedclinicaltrials/content>

Gottlieb, S. (1999). Medical societies accused of being beholden to the drugs industry. *British Medical Journal* ; 319, 1321.

Haber, S. (2001). *Jürgen Habermas, une introduction : Au cœur de la pensée de Jürgen*. La Découverte, Paris

Haber, S. (2002). *L'École de Frankfurt en Les philosophes et la Science*. Wagner, P.(Dir) Gallimard, Paris p.867 à 919

Habermas, J. (1986/1983). *Morale et Communication : conscience morale et activité communicationnelle*. Bouchindhomme, C. (trad.) Cerf, Paris

Habermas, J. (1987/1981). *Théorie de l'agir communicationnel. Rationalité de l'agir et rationalisation de la société*. Hunyadi, M. (trad.) Fayard, Paris.

Habermas, J. (1998). *L'Intégration républicaine. Essais de théorie politique*. Rochlitz, R (Trad.) Fayard, Paris.

Habermas, J. (1999). *De l'éthique de la discussion*. Hunyadi, M. (Trad.) Flammarion, Paris.

Habermas, J. (2000). *Philosophie herméneutique et philosophie analytique. Deux variantes complémentaires du tournant linguistique*. Rochlitz, R. (Trad.) En *Un siècle de philosophie 1900-2000*. Gallimard-Pompidou,. Paris p.177-230.

Hare, R. (1986) *Why do applied ethics?* In *New Directions of Ethics : The Challenge of Applied Ethics?* Demarco, J. and Fox, R. (Dir.) Routledge & Keegan Paul, New York.

Hegel, F. (1996/1807). *La phénoménologie de l'esprit*. Lefebvre, J-P (Trad.). Flammarion, Paris.

Hobbes, T. (1982 /1649). *Le Citoyen ou les fondements de la politique*. Durand-Bogaert, F. (Trad.) Flammarion, Paris.

Hunyadi, M. (2001). *Discussion* en Canto-Sperber, M. (Dir.) *Dictionnaire d'Éthique et Philosophie Morale*. PUF, Paris, p. 425-432.

IADB - Inter-American Development Bank (2005). *Strategy for Indigenous Development*. Document disponible sur : <http://www.iadb.org/>

Jonas H (1994). *Ética, medicina e técnica*. Cascais, A. (Trad.) Passagens, Lisboa.

Jones, J. (1981). *Bad blood: the tuskegee syphilis experiment*. Free Press, New York.

Jonsen, A. (1993). The birth of bioethics. *Hasting Center Report*; 6, 1-5.

Karim, Q.; Karim, M.; Coovadia H et Susser, M. (1998). Informed Consent for HIV testing in South African Hospital: is truly informed and truly voluntary? *American Journal of Public Health*; 88(4), 637-640.

Kant, I. (1998/1785). *Fondement de la métaphysique des mœurs*. Delbos, V. (trad.) Natan, Paris.

Kelch, R. (2002). Maintaining the public trust in clinical research. *New England Journal of Medicine*; 346(4), 285-287.

Kiksberg, B. (2000). The social setting in Latin America and the Caribbean. *Pan American Journal of Public Health*; 8(1/2), 105-111.

Kottow, M. (2003). The vulnerable and the susceptible. *Bioethics* ; 17(5-6), 460- 471.

Laplatine, F. (1997). *Amérique Latine tournant de siècle*. La découverte, Paris.

- Larkin, M. (1999). Clinical Trials: What price progress? *Lancet*; 345, 1534.
- Laverack, G. et Labonte, R. (2000). A planning framework for community empowerment goals within health promotion. *Health Policy Plan* ; 15(3),255-262.
- Legault, G. (1994). *Les disciplines qui étudient l'éthique in Questions fondamentales en éthique*. Cahiers de philosophie, Presses de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke. p. 23-46
- Legault, G. (2001). *La médiation et l'éthique appliquée en réponse aux limites du droit*. Étude 7, ACFAS, Sherbrooke.
- Leroux, G. (2002). (trad.) Platon. *La république*. Garnier-Flammarion, Paris.
- Levine, R. (1998). The «best proven therapeutic method» standard in clinical trials in technologically developing countries. *The Journal of Clinical Ethics*; 9(2), 167-172.
- Lexchin, J. Bero, L. et Clark, O. (2003). Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome et quality: sytematic review. *British Medical Journal*; 326, 1167-1670.
- London, L. (2002). Ethical Oversight of public health research : Can rules and IRBs make a difference in developing countries ?. *American Journal of Public Health Association*; 92(7), 1079-1084.
- Luna, F. (1999). Corruption and research. *Bioethics*; 13(3/4), 262-271.
- Lurie P. et Wolfe, S. (1997). Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *New England Journal of Medicine*; 337, 853-856.

Lurie, P, Wolfe, S, Public Citizen's Health Research Group et Klaus, M. (2001). *Letter to Tommy Thompson, Secretary of Health and Human Services*. Document disponible sur: <http://www.citizen.org/hrg/publications/1558.htm>

Lux, A., Stuart, E. et Osborne, J. (2000). Responses of local research ethics committees to a study with approval from a multicentre research ethics committee. *British Medical Journal* 320; 1182-1183.

Macaulay, A; Delormier, T.; McComber, A., Cross E., Potvin, L., Paradis, G., Saad-Haddad, C., Desrosiers, S. et Kirby R. (1998). Participatory research with native community of Kahnawake creates innovative code of research ethics. *Canadian Journal of Public Health*; 89 (2), 105 –108

Macklin, R. (2001). After Helsinki: Unresolved issues in international research *Kennedy Institute of Ethics Journal*; 11(1), 17-36.

Macklin, R. (2003). Bioethics, vulnerability and protection. *Bioethics*; 17(5-6), 271-286.

Macklin, R. (2004). Ética de la investigación internacional : el problema de la justicia hacia los países menos desarrollados. *Acta Bioética*; 10 (1), 27-35.

McCarthy, T. (1986). *Translator's Introduction* en Habermas, J. *The theory of communicative action*. Beacon Press, London. P.vii – xxxix

McNeill, P. (1997). A response to Wilkinson and Moore. Paying people to participate in research : why not? *Bioethics* ; 5(1), 390-396.

Mellos, K., Miguelez, R., Moggach, D. et Thériault, J. (1991). *Rationalité, communication, modernité : agir communicationnel et philosophie politique chez Habermas*. Les Presses Université d'Ottawa, Ottawa.

Méndez, A. (2002). *Los derechos de las naciones indígenas en las constituciones de los países latinoamericanos*. Maracaibo: Universidad del Zulia. Document disponible sur: <http://www.mipagina.cantv.net/acontecerwayuu/mu10t04.htm>

Mill, J. (1987/1859). *De la liberté*. Boss, G. (Trad.)Éditions du Midi, Zurich.

Moreira, D. (2000). *Analfabetismo funcional : Introdução ao problema*. FEA USP e FECAP, São Paulo. Document disponible sur: http://abmbrasil.locaweb.com.br/cim/download/Daniel_Augusto_Moreira.doc

Moreno, J., Caplan, A., Wolpe, P. et Members of the project on informed consent, human research ethics group. (1998).Updating protections for human subjects involved in research. *Journal of American Medical Association*; 280(22), 1951-1958.

Moulin, M. (1990). *Contrôler la Science? La question des comités d'éthique*. ERPI science, Montréal.

Mudur, G. (2001a). Indian doctors defend «unethical» anticancer drug trial. *British Medical Journal*; 323, 299.

Mudur, G. (2001b). Indian health officials probe use of «unapproved» treatment. *British Medical Journal*; 322, 1142.

NBAC - National Bioethics Advisory Commission, USA. (2002). *Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries*. Document disponible sur: <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>

NBC - Nuffield Council on Bioethics. (2002). *The ethics of the research related to healthcare in developing countries*. Document disponible sur: http://www.nuffieldbioethics.org/publications/pp_0000000008.asp

NCPHSBBR - National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. (1979). The Belmont Report. Document disponible sur: <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm>

Neuberger, J. (1995). An ethical debate financial ties as part of informed consent to postmarketing research : From the patients perspective. *British Medical Journal*; 310, 715 - 716.

Nozick, R. (1974). *Anarchy, State, and Utopia*. Basics Books, New York.

OCHP/WHO - World Health Organization (1986). *The Ottawa Charter for Health Promotion*. Canadian Public Health Association, Ottawa. Document disponible sur: <http://www.saphirdoc.ch/Record.htm?Record=19151987157919791699&idlist=2>

PAHO— Pan-American Health Organization (2003). Ethics, Training, and Legislation. Whashington. Document disponible sur: <http://www.bioetica.ops-oms.org>

Parizeau, M. (2001). *Éthique appliqué en Canto-Sperber, M. (Dir.) Dictionnaire d'Éthique et Philosophie Morale*. PUF, Paris, p. 585 -590

Pellegrini Filho, A. (2000). Science for health : Notes on the organization of scientific activity for the development of health in Latin America and the Caribbean. *Pan American Journal of Public Health*; 7(5), 345-349.

Persall, J. et Trumble, B. (Editeurs) (1995). *The Oxford English Reference Dictionary*. Oxford University Press, Oxford.

PIEBP/PAHO - Programa Internacional de Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial. (2004). *Los comités de evaluación ética y científica de la investigación en seres humanos en los países latinoamericanos y el Caribe : Una propuesta para su desarrollo*. Document disponible sur <http://www.bioetica.ops-oms.org>

Ravetz, J. (1971). *Scientific Knowledge and its Social Problems*. Oxford University Press, Oxford.

Rivera, R. et Ezcurra, E. (2001) Composition and operation of selected research ethics review committees in Latin America. *IRB: Ethics & Human Research* ; 23(5), 9-12.

Robert, P. (2004). *Le nouveau Petit Robert, dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*. Rey-Debove, J. et Rey, A. (Dir). Dictionnaires le Robert, Paris.

Rodriguez, E. (2004). Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. *Acta Bioética*; 10(1), 37-55.

Rosemberg, H. et Andersson, B. (2000). Rethinking social protection in health in Latin America and Caribbean. *Pan American Journal of Public Health*; 8(1/2), 118-125.

Rothman, D. (1990). *Human Experimentation and the Origins of Bioethics in United States* dans Weiz, G (Dir.) *Social Sciences Perspectives on Medical Ethics*. Kluwer Academic Publishers, Boston. p185-200.

Sanchez, S ; Salazar, G ; Tijero, M et Diaz, S. (2002). Informed Consent Procedures: Responsibilities of researchers in developing Countries. *Bioethics*; 15 (5-6), 398-412.

Schüklenk, U. (2000). Protecting the vulnerable : testing times for clinical research ethics *Social Science & Medicine*; 51, 969-977.

Schüklenk, U. et Ashcroft, R. (2000). International research ethics. *Bioethics*; 14(2), 158-172.

Shimm, D. et Spece, R. (1991). Industry reimbursement for entering patients into clinical trials : Legal and ethical issues. *Annals of Internal Medicine*; 115(2), 148-151

Singer P. et Benatar S. (2001). Beyond Helsinki : a vision for global health ethics. *British Medical Journal*; 322, 747-748.

Sintomer, Y. (1999). *La Démocratie Impossible? Politique et Modernité chez Weber et Habermas*. La Découverte, Paris.

Sithi-amorn, C. et Somronthong, R (2000). Strengthening health research capacity in developing countries : a critical element for achieving health equity. *British Medical Journal*; 321, 813-815.

Spurgeon, D. (1998). Trials sponsored by drug companies : review ordered. *British Medical Journal*; 317, 618.

Steinbrook, R. (2002). Improving protection for research subjects. *New England Journal of Medicine*; 346(18), 1425-1430.

Tan-Torres, E. (2002). North-south research partnerships : The ethics of carrying out research in developing countries. *British Medical Journal*; 319, 438-441.

Tauil P. et Lima, D. (1996). Aspectos éticos da mortalidade no Brasil. *Bioética*; 4(2), 217- 20.

Tollman, S. (2002). Fair partnerships support ethical research. *British Medical Journal*; 323, 1417-1423.

Tomamichel, C.; Sessa C.; Herzig, S., de Jong, J., Pagani, O., Willems, Y. et Cavalli, F. (1995). Informed consent for phase I studies : Evaluation of quantity and quality of information provided to patients. *Annals of Oncology*; 6(4), 363-369.

Torres, C. (2001). Equity in health as seen from an ethnic focus. *Pan American Journal of Public Health*; 10 (3), 188-201.

Torres, C. (2002) People of African descent in the Region of the Americas and health equity. *Pan American Journal of Public Health*; 11(5/6): 471-479.

Touraine A. (1987). *La parole et le sang : politique et société en Amérique Latine*. O. Jacob, Paris

Tully, J., Ninis, N., Booy, R. et Viner, R. (2000). The new system of review by multicentre research ethics committees: prospective study. *British Medical Journal*; 320, 1179-1182.

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV (2000). *Guidance document on ethical considerations in HIV preventive vaccine*. Document disponible sur : <http://www.unaids.org>

UNDP - United Nations Development Programme (2004). *La Democracia en América Latina*. Document disponible sur: <http://hdr.undp.org>

UNESCO – Institute for statistics (2002). Document disponible sur: http://www.uis.unesco.org/ev.php?ID=5014_201&ID2=DO_TOPIC

UNESCO (2004). *Rapport mondial de suivi sur l'EPT*. Document disponible sur : http://portal.unesco.org/education/fr/ev.phpURL_ID=25075&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

Varmus, H. et Satcher, D. (1997). Ethical complexities of conducting research in developing countries. *New England Journal of Medicine*; 337,1003-1005.

Vieira, C. (2002). Globalisation, international trade, and health equity. *Pan American Journal of Public Health*; 11(5/6), 425-429.

Weijer C. (1996). Envolving ethical issues in selection of subjects for clinical research. *Cambridge Quartely of Healthcare Ethics*; 5, 334-345.

Weijer, C. et Anderson, J. (2001). The ethics wars: Disputes over international research. *Hasting Center Report*; 31, 18-20.

White, F. (2002). Capacity-building for health research in developing countries : a manager's approach. *Panamerican Journal of Health Public*; 12(3), 165-172.

WHO - World Health Organization. (1995). *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*. Technical Report Series, No 850.

Document disponible sur :

<http://www.who.int/medicines/library/par/ggcp/GCPGuidePharmatrials.pdf>

Wise, J. (2001). Pfiser accused of testing new drug without ethical approval. *British Medical Journal*; 322, 194.

WMA - World Medical Association (2000). Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996 and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 Documents disponibles sur: <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>

WMA - World Medical Association. (2002). *The Declaration of Helsinki*. Ethical principles for medical research involving human subjects. Document disponible sur: <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>

Woodward, B. (1999). Challenges to human subject protections in US medical research. *Journal of American Medical Association*; 282(20), 1947-1952.

Zarembo, A. (1999). Guatemala: life-or-death lottery. The medicine is scarce: it must be allotted somehow. *Newsweek*; july,5, 25-27.

Zion D., Gilliam L. et Loff B. (2000). The Declaration of Helsinki, CIOMS, and the ethics of research on vulnerable populations. *Nature Medicine*; 6(6), 615-617.